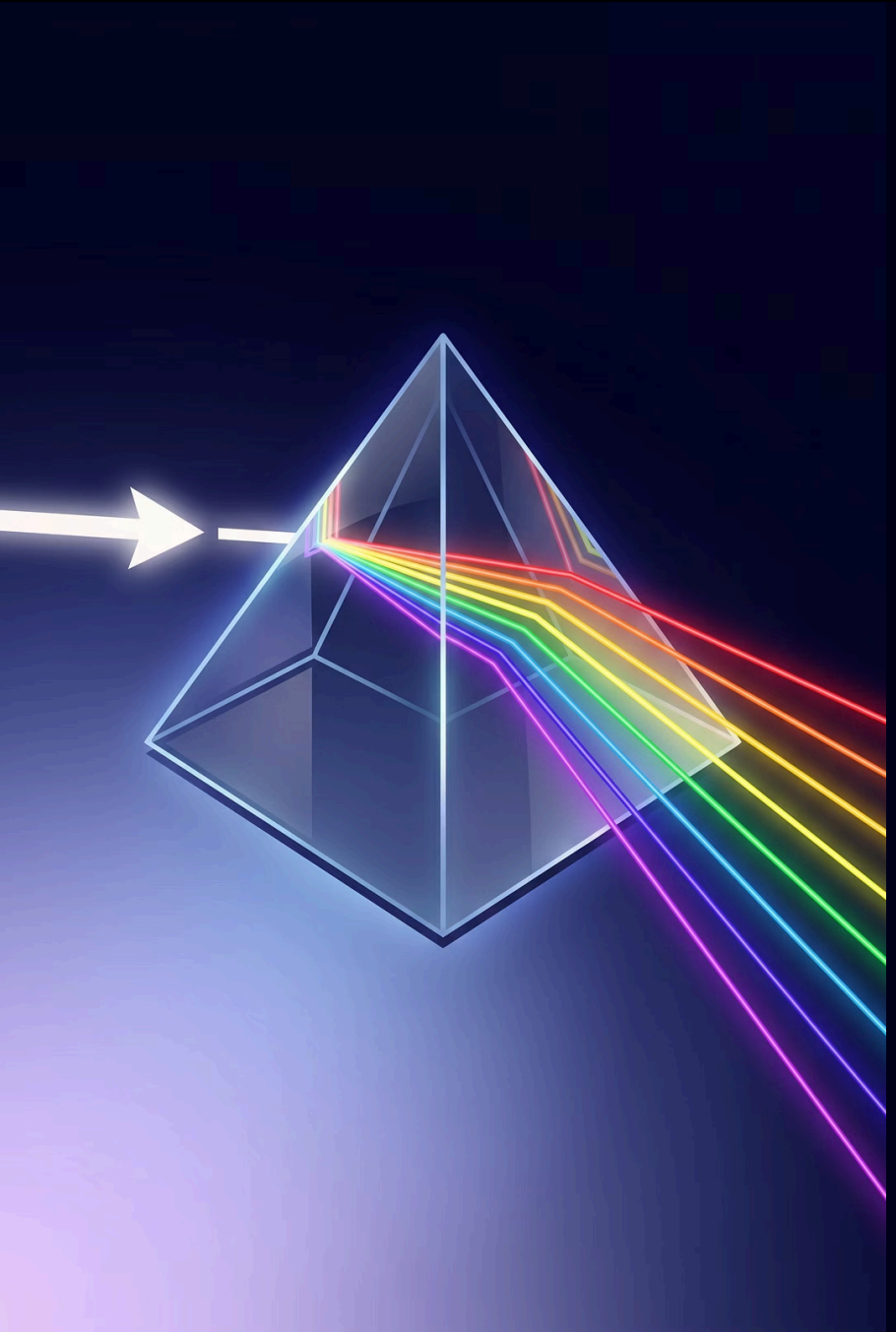


Stereokimya, Optik Aktivite ve Polarimetri

Ders Sunumu

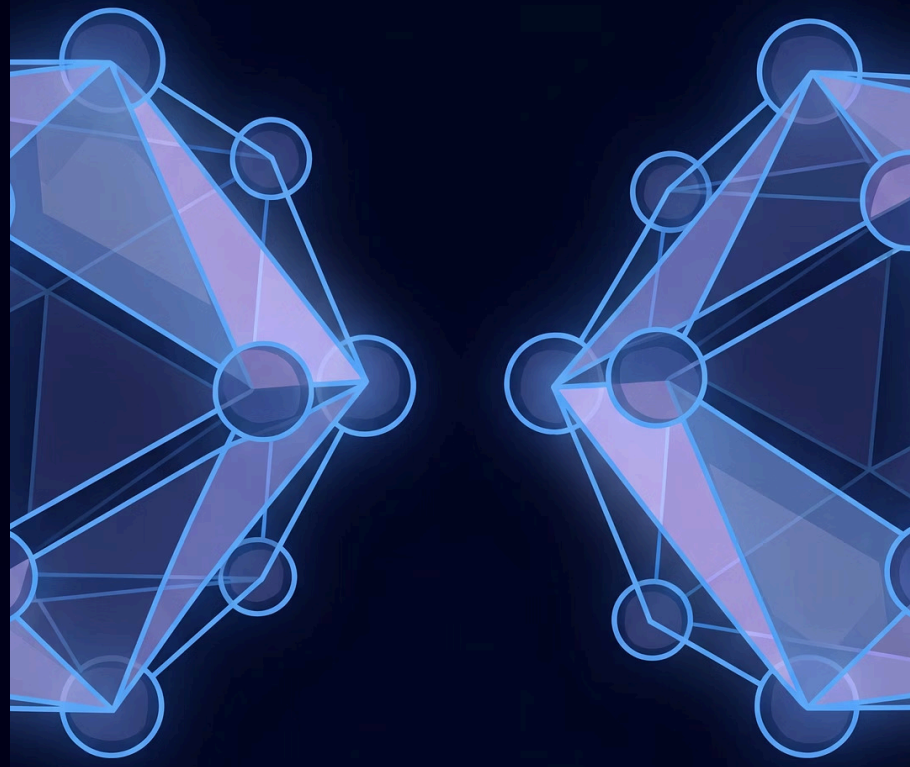
Teradigma

Işık, Madde ve Gizli Düzen

Stereokimya, atomların uzaydaki üç boyutlu dizilişlerini inceler.

Aynı kimyasal formüle, aynı bağ yapısına ve aynı atom türlerine sahip iki molekül, sırf uzaydaki yönelimleri farklı olduğu için tamamen zıt biyolojik ve fiziksel etkiler oluşturabilir.

> Şuursuz atomlar, hangi ilim ve iradenin sevkiyle bu hassas geometriye yerleştirilmiştir?

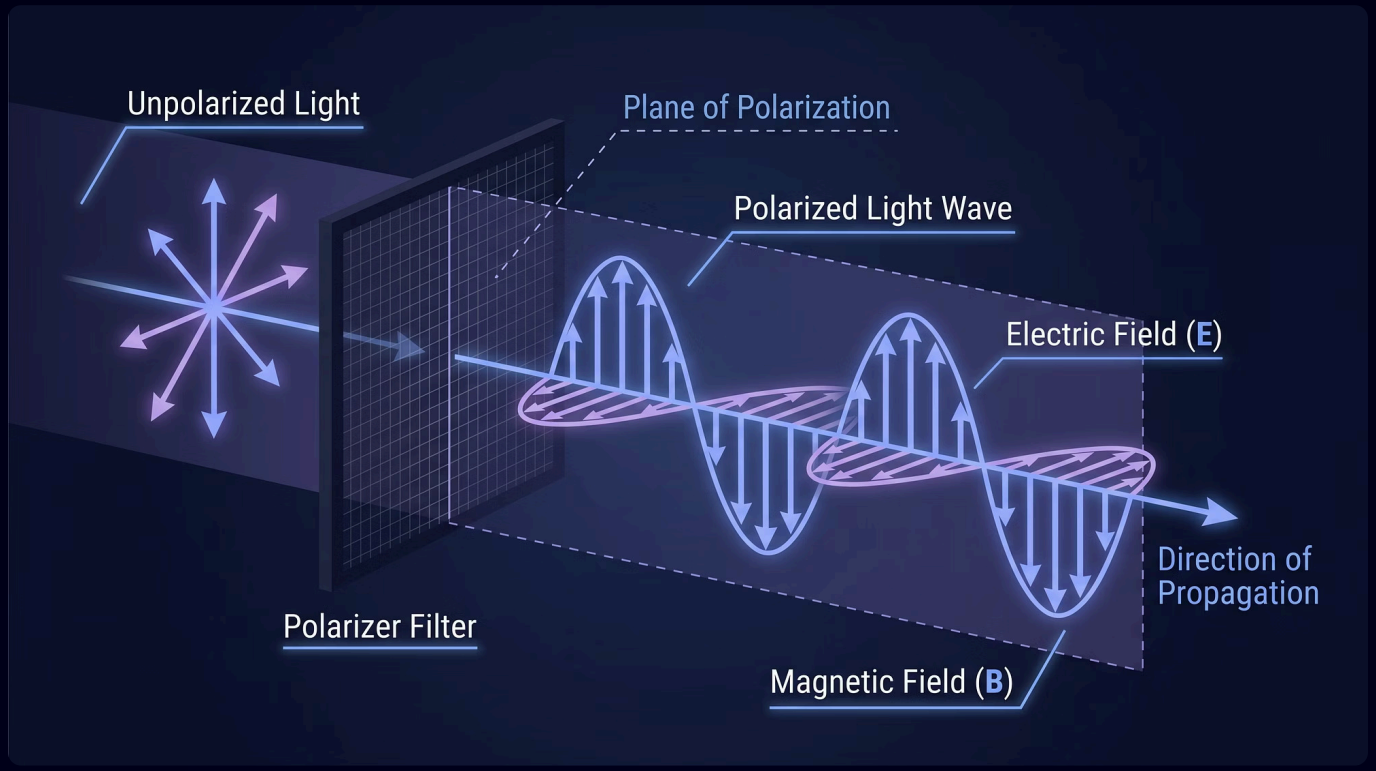


Kiralite: Varlığın Çift Yüzü

Kiralite (elilik): bir molekülün kendi ayna görüntüsüyle üst üste çakışmaması özelliği.

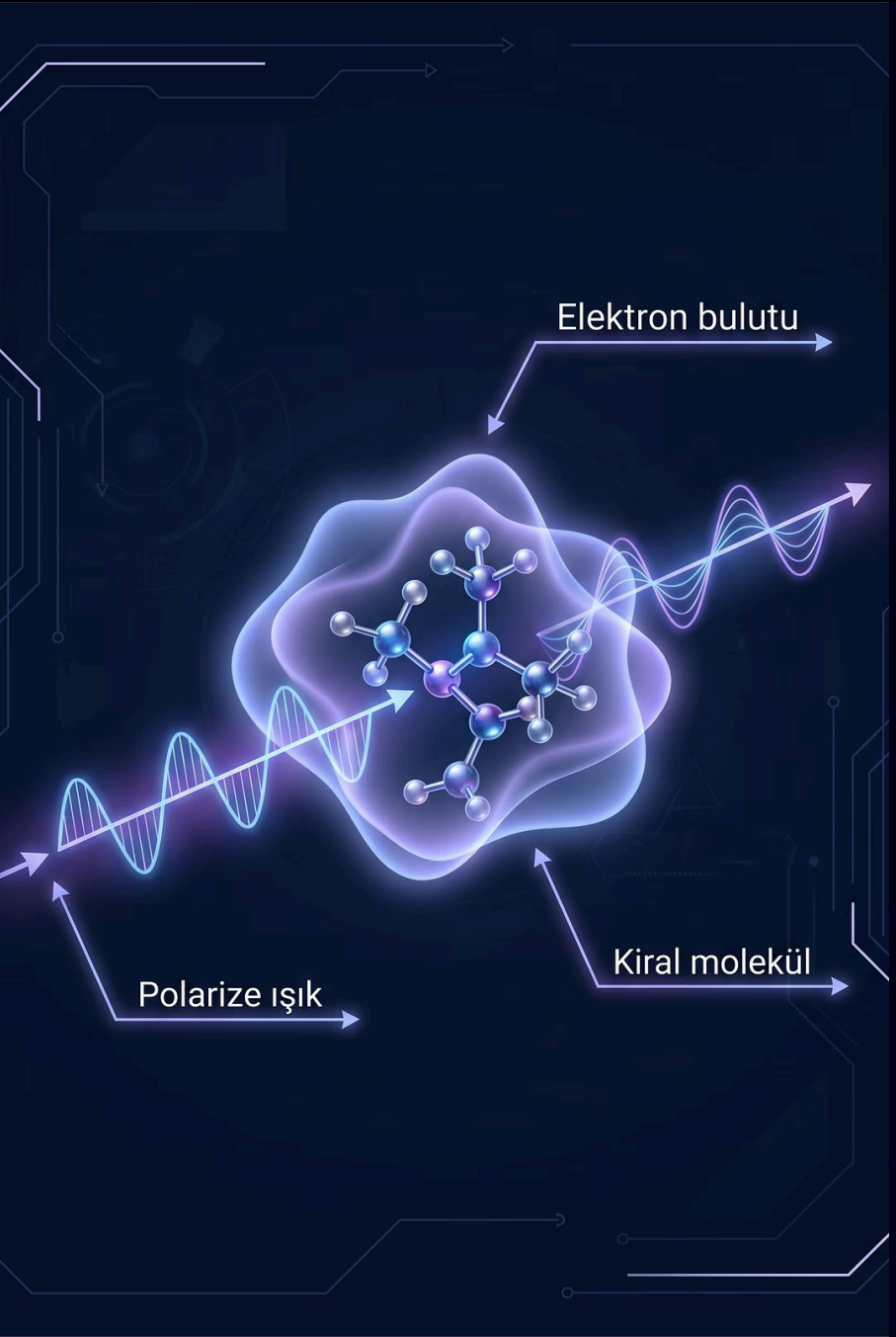
- Amino asitlerden şekerlere, DNA sarmalından enzimlere kadar yaşamın temel yapı taşlarında kiralite, vazgeçilmez bir imza olarak programlanmıştır
- Aynı atomlara sahip iki enantiomer, biyolojik sistemlerde birbirinin tam zıttı tepkileri oluşturabilir

Düzlem Polarize Işık



Işık, elektrik ve manyetik alan vektörleri ilerleme yönüne dik olarak her yönde titreşen enine bir elektromanyetik dalgadır.

Bir polarizörden (kalsit kristali veya polimer film) geçirildiğinde, elektrik alan vektörleri yalnızca tek bir düzlemde titreşecek şekilde sınırlandırılır; bu duruma **düzlem polarize ışık** adı verilir.



Optik Aktivite: Tanım ve Fiziksel Temel

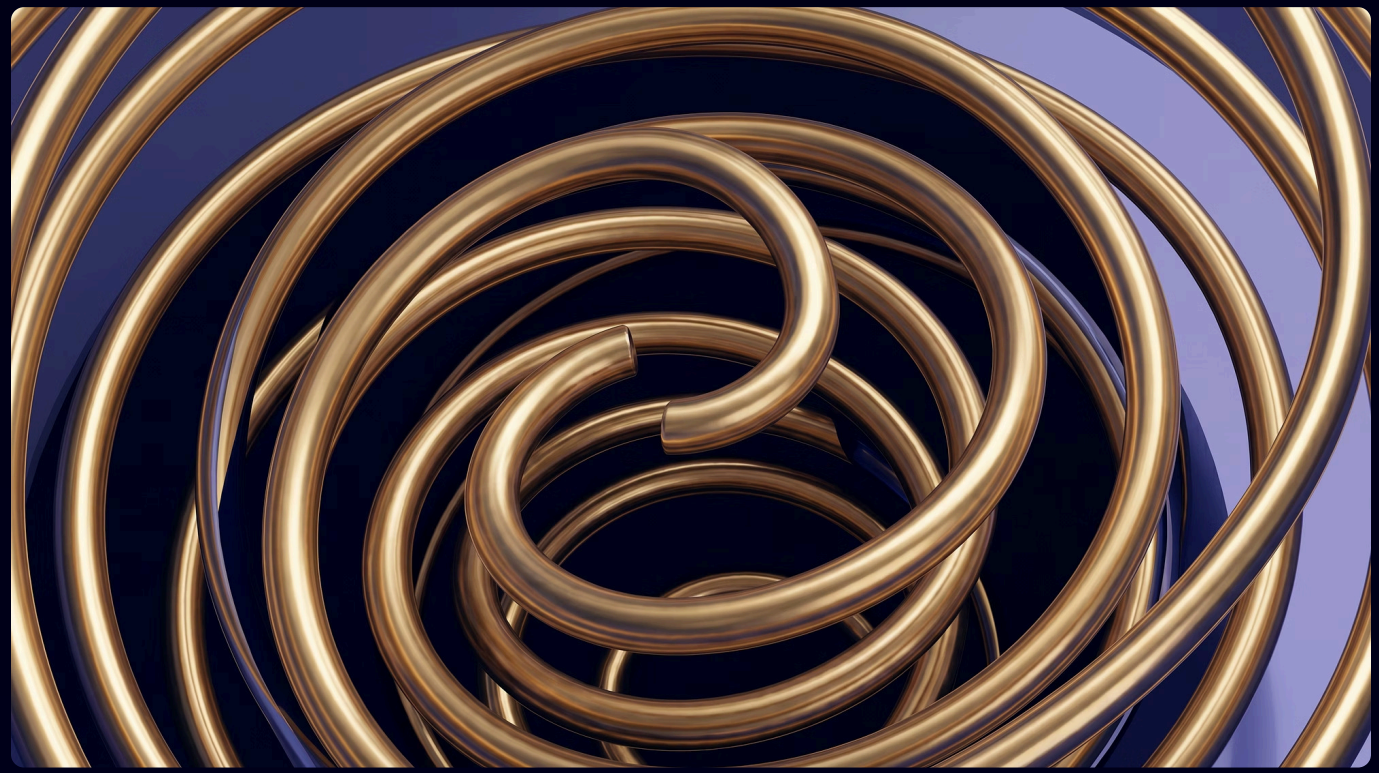
Optik aktivite: kiral (asimetrik) maddelerin düzlem polarize ışığın titreşim düzlemini sağa veya sola döndürme yeteneğidir.

Elektron Bulutu Etkileşimi

Işık dalgası kiral bir moleküle karşılaştığında, molekülün elektron bulutları bu salınan elektrik alandan etkilenerek titreşime zorlanır

Uzaysal Asimetri

Kiral molekülün elektron bulutları uzaysal asimetri gösterir; bu asimetri polarizasyon düzlemini döndürür



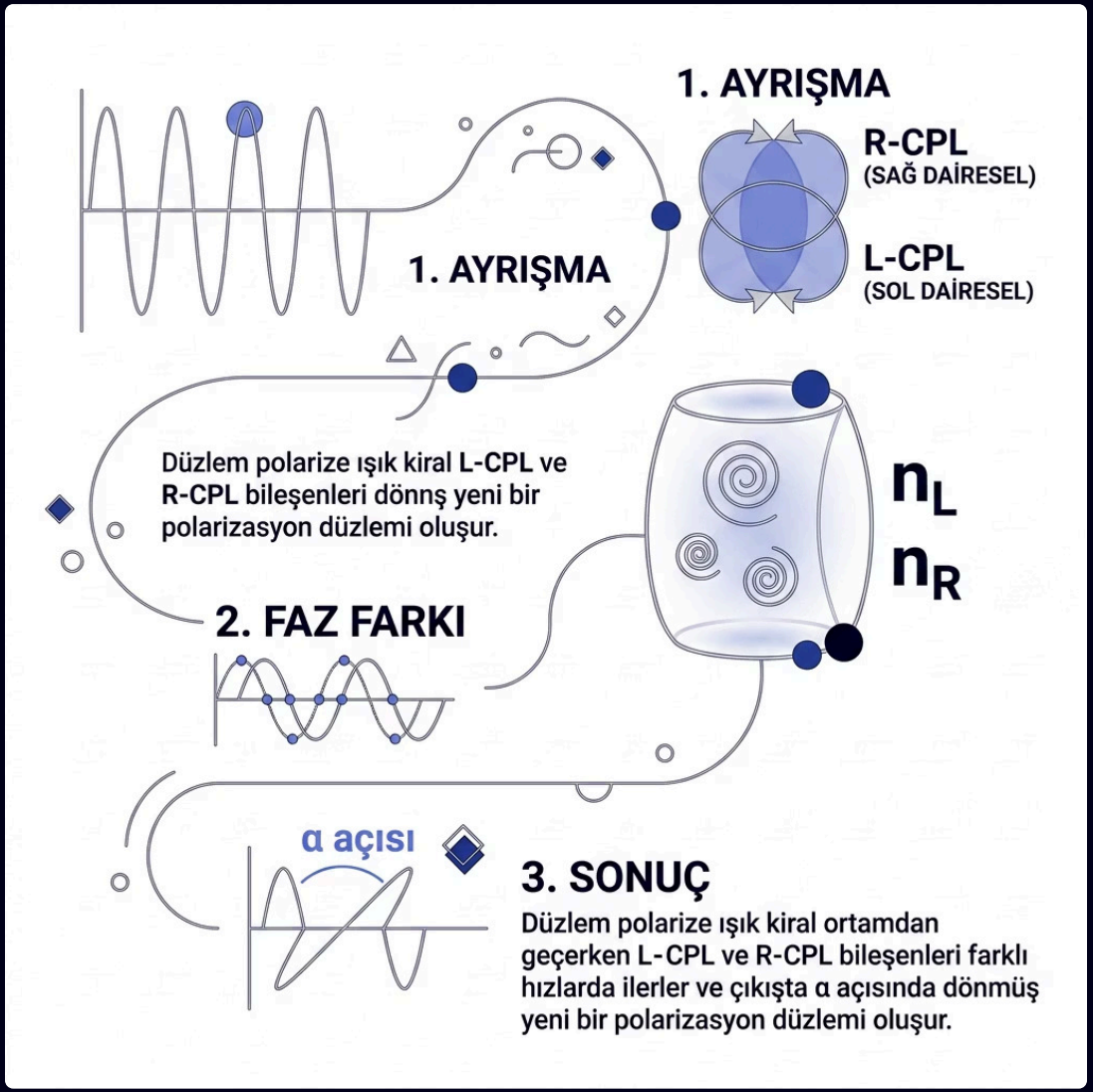
Sarmal Heliks Benzetmesi

Kiral molekül, bir sarmal yay (heliks) gibi davranır.

Elektronlar bu sarmal geometri boyunca hareket etmeye zorlandığında, gelen ışığın polarizasyon düzlemi de beraberinde döndürülür.

> "Madde ışığı döndürür" demek, olayı yalnızca isimlendirmektir. Asıl soru şudur: Atomları o hassas sarmal geometride tutan ve ışığı o geometriye göre hareket ettiren nedir?

Dairesel Çift Kırılma: Fresnel Modeli



Fresnel'in dalga teorisine göre, düzlem polarize ışık aslında ters yönlü iki dairesel polarize bileşenin (R-CPL ve L-CPL) süperpozisyonudur.

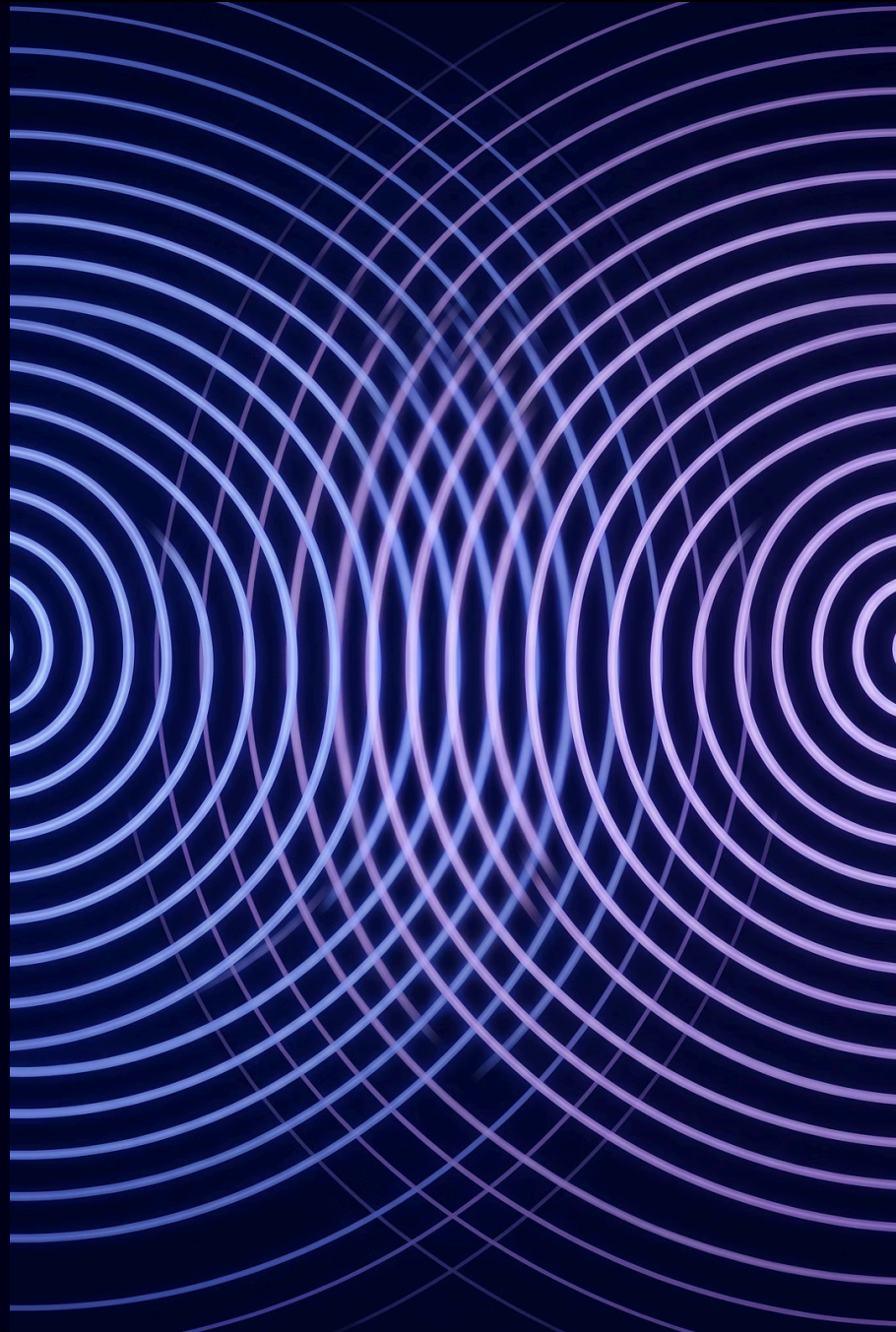
- Kiral bir ortamda bu iki bileşen farklı kırılma indislerine (nL ve nR) maruz kalır; buna **dairesel çift kırılma** (circular birefringence) denir
- Ortamdan çıkışta oluşan faz farkı, polarizasyon düzleminin α açısında dönmüş olmasına yol açar

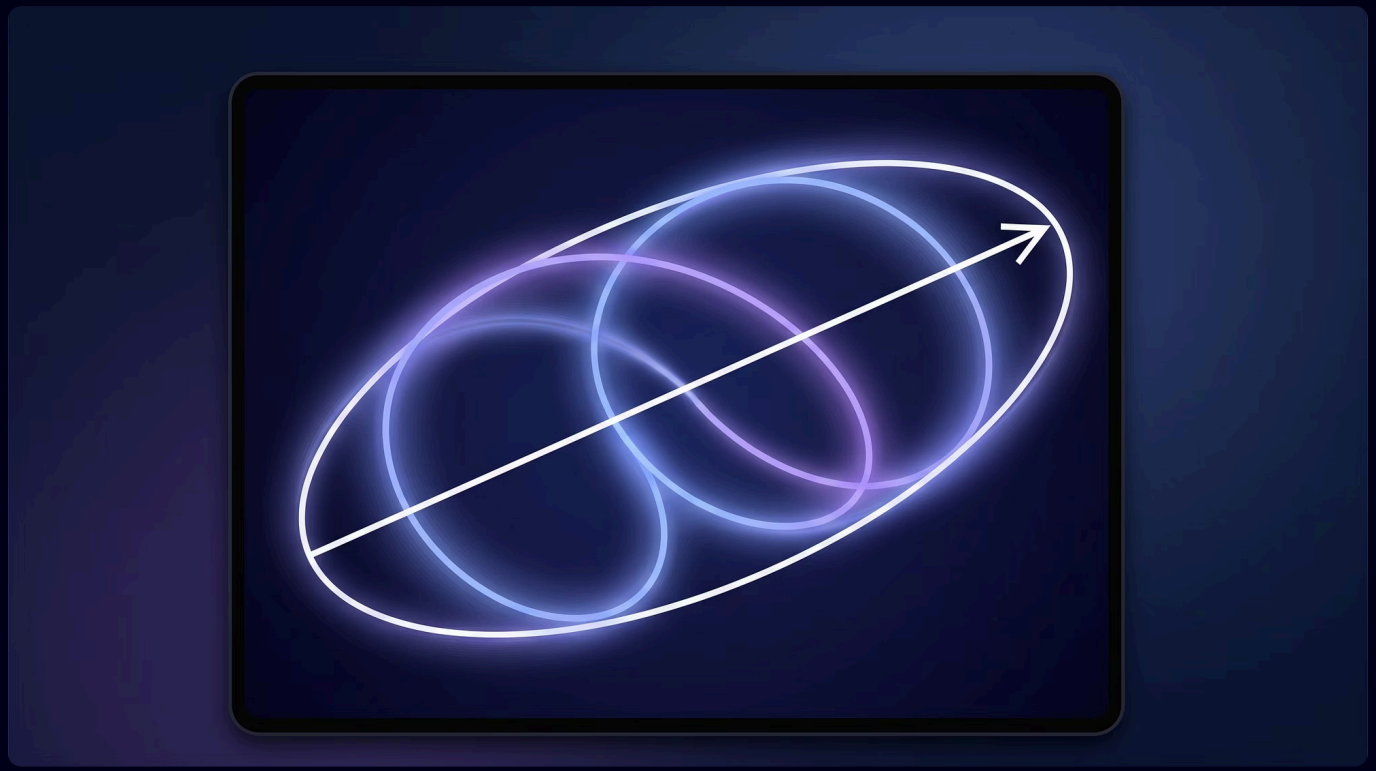
Optik Rotasyon Formülü

Dönüş açısı α, yol uzunluğu l ve dalga boyu λ cinsinden şöyle ifade edilir:

$$\alpha = \frac{\pi \cdot l}{\lambda} \cdot (n_L - n_R)$$

Molekül ışığı iki dairesel bileşene ayırır, farklı hızlarla yürütür, sonra tekrar birleştirir — milimetrik bir sapma olmadan. Bu matematiksel kesinlik, atomlardaki hassas düzenin (ölçünün) doğrudan ifadesidir.





Dairesel Dikroizm

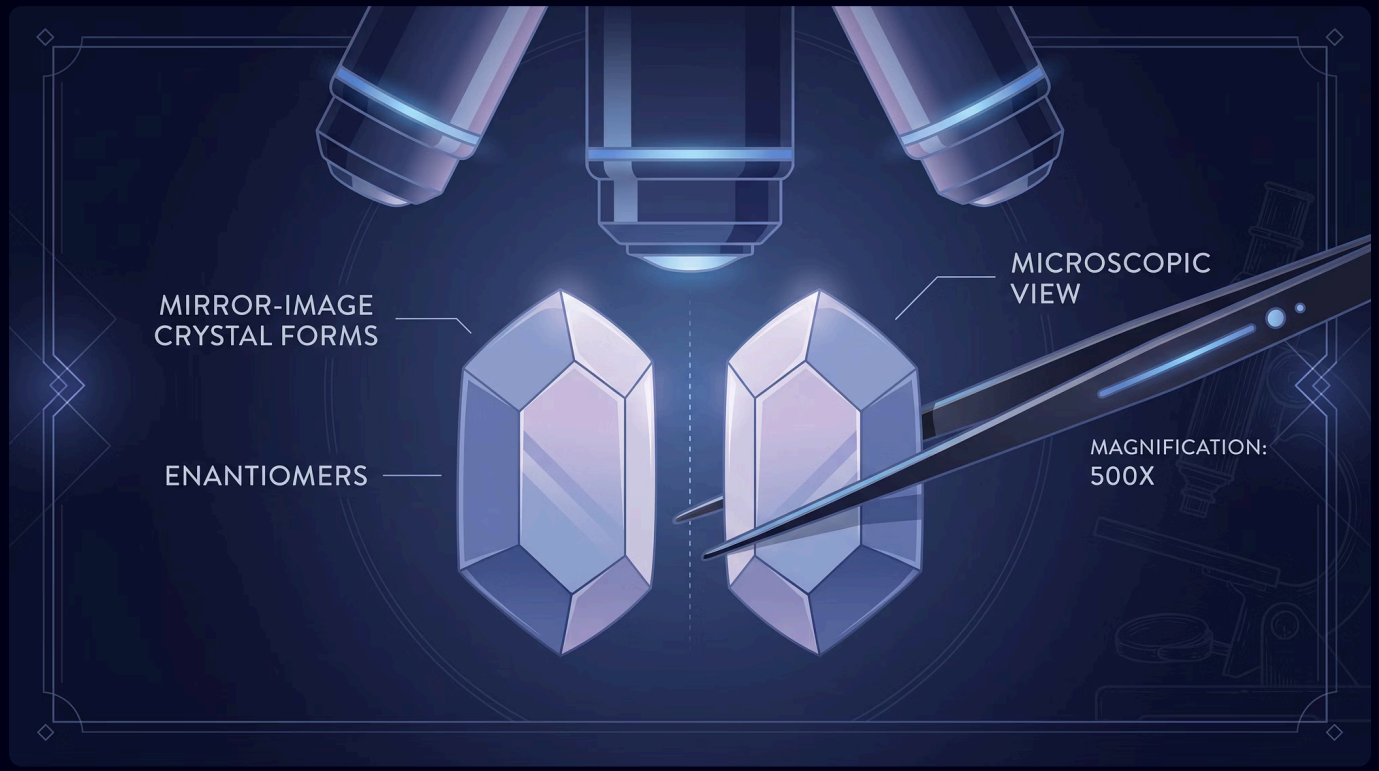
Eğer kiral molekül, iki dairesel bileşeni farklı oranlarda da soğuruyorsa, çıkan ışık düzlem polarize değil **eliptik polarize** olur.

Bu olgu **dairesel dikroizm (CD)** olarak adlandırılır ve proteinlerin ikincil yapılarının (alfa-heliks, beta-tabaka) analizinde kritik öneme sahiptir.

Pasteur'ün Tarihi Keşfi: Kristaller

1811'de Arago kuvars kristallerinin optik aktivitesini keşfetti; 1815'te Biot bu özelliği çözeltilere taşıdı.

Biot'un kritik tespiti: optik aktivite yalnızca kristal örgüsüne bağlı değildir; molekül serbest haldeyken (çözeltide veya gaz fazında) de korunur. Bu, özelliğin molekülün kendisine ait olduğunun ilk kanıtıdır.



Pasteur'ün Keşfi: Cımbız Deneyi (1848)

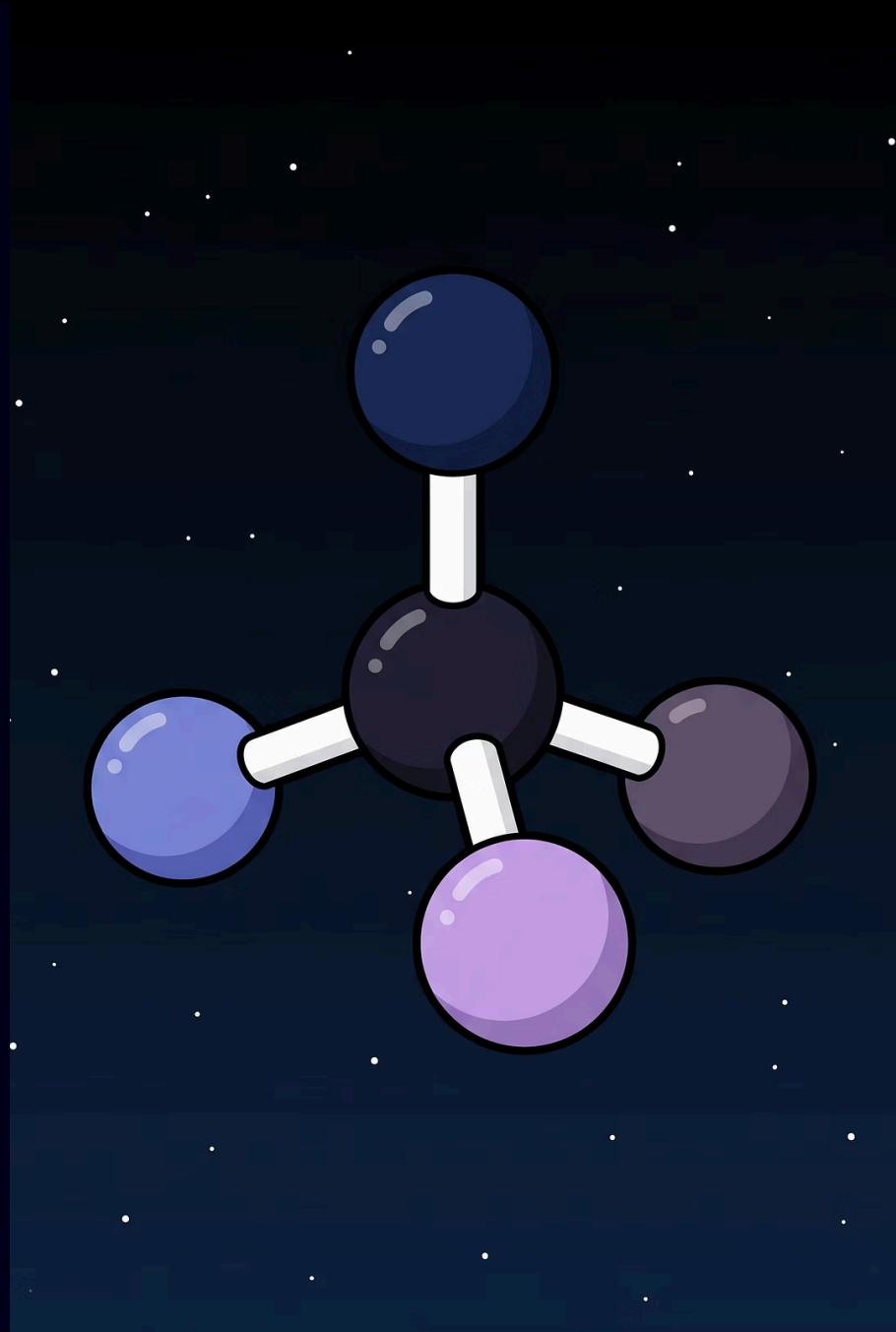
Louis Pasteur, sodyum amonyum tartrat kristallerinin birbirinin üzerine çakışmayan iki farklı formda kristallendiğini fark etti.

- Mikroskop altında cımbızla bu kristalleri tek tek ayırdı
- Bir grup polarize ışığı sağa (+), diğer grup sola (-) döndürüyordu; mutlak değerce eşit miktarda
- Eşit karışımları (rasemik karışım) optikçe inaktifti

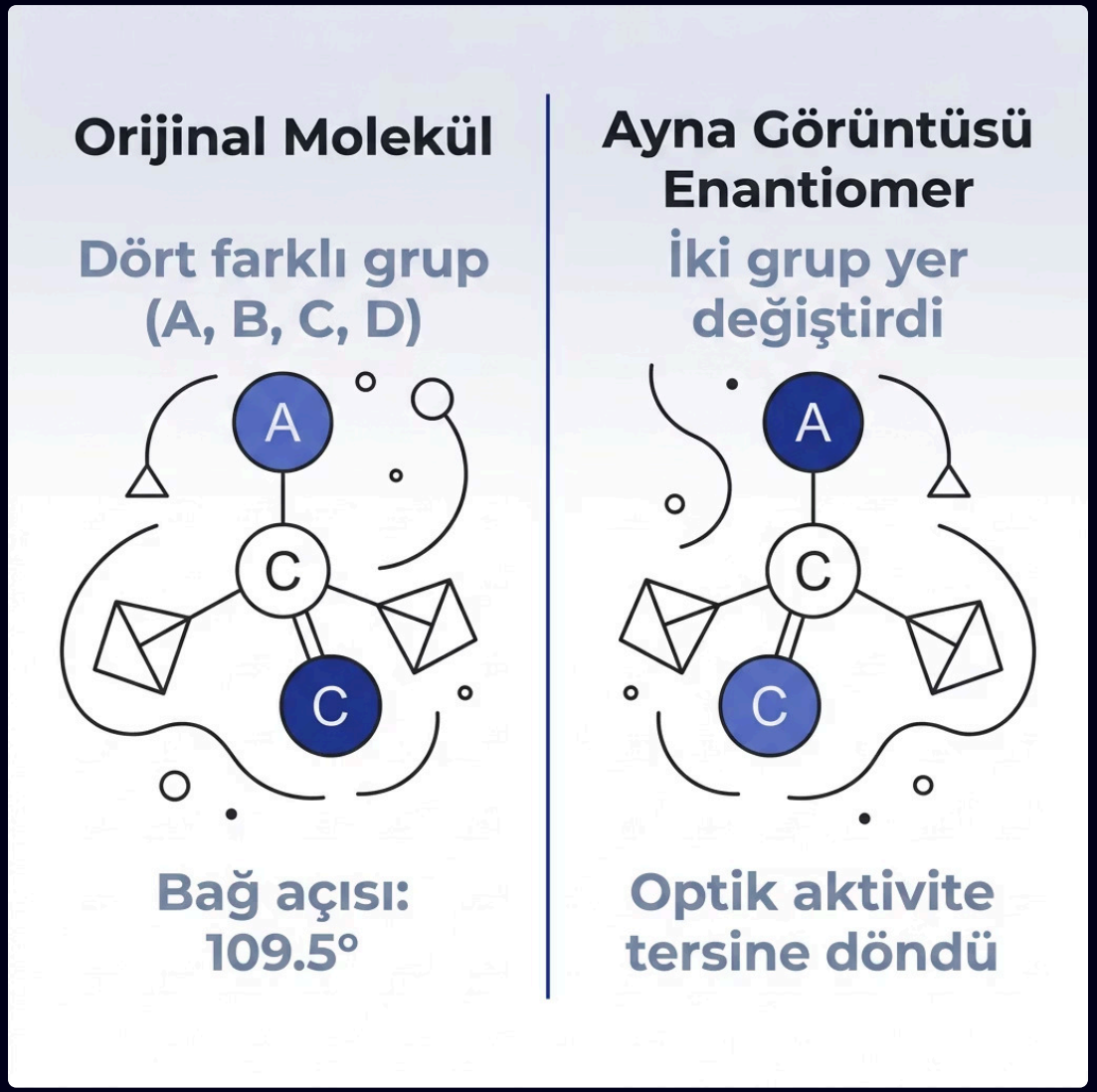
Pasteur'ün Öngörüsü ve van't Hoff Doğrulaması

Pasteur, kristallerdeki makroskobik asimetrinin moleküllerin mikroskobik asimetrisinden kaynaklandığını öngördü.

Atomların varlığı ve bağ yapıları henüz tam bilinmezken, moleküllerin "asimetrik dörtyüzlü" bir yapıya sahip olması gerektiğini savundu. Bu öngörü, yıllar sonra van't Hoff ve Le Bel tarafından geliştirilen **tetrahedral karbon** teorisiyle doğrulandı.



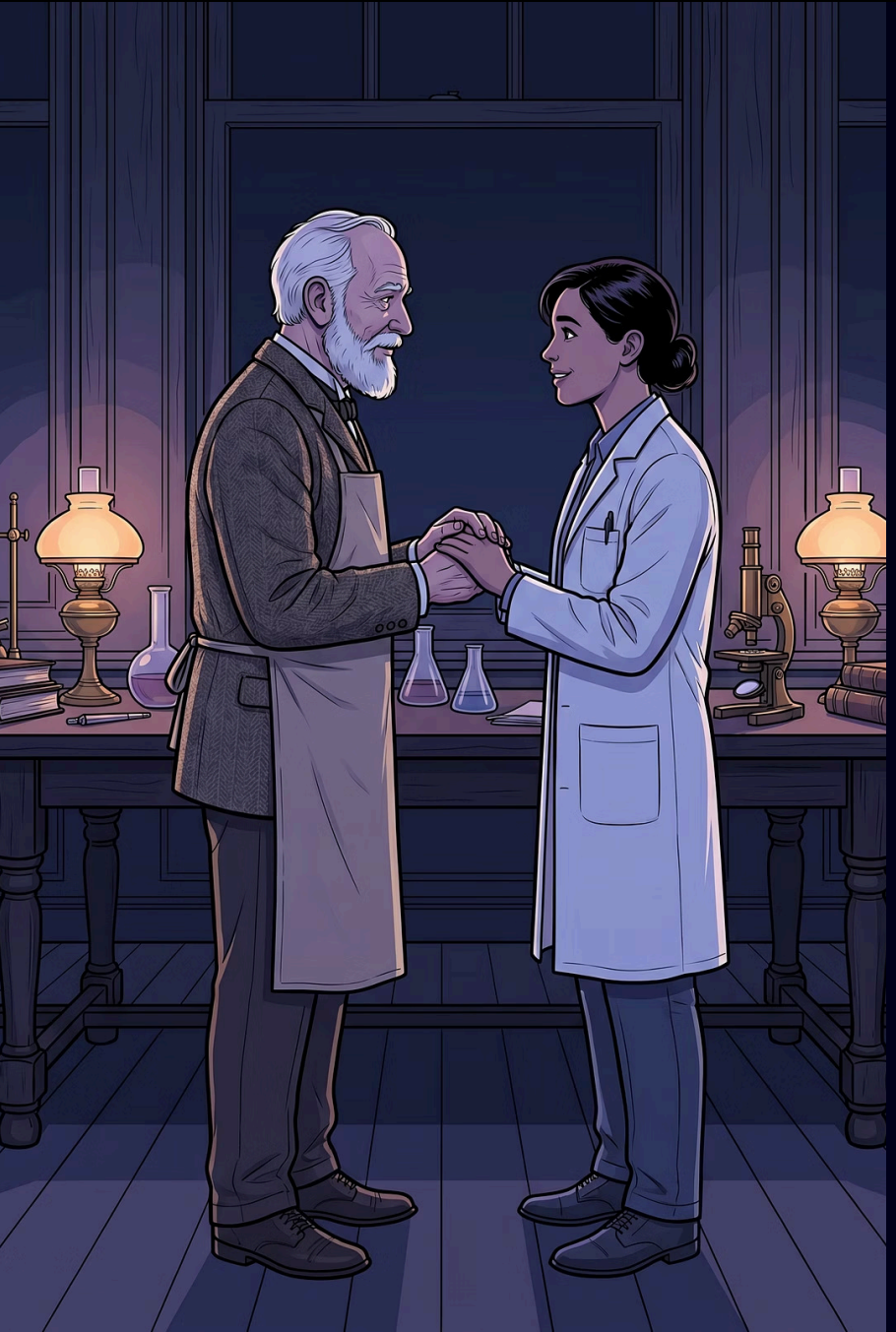
Kiral Merkez ve Tetrahedral Geometri



Bir molekülün kiral olabilmesi için genellikle bir karbon atomuna dört farklı grubun bağlanması gerekir.

- Bu dört grup, uzayda yaklaşık 109.5 derecelik tetrahedral (düzgün dörtyüzlü) geometri içinde konumlandırılmıştır
- Gruplardan yalnızca ikisinin yeri değiştirilse, molekülün optik aktivitesi tam tersine döner

Angstrom (10^{-10} metre) düzeyindeki konumlanış, ışıkla etkileşimi kökten değiştirmektedir.



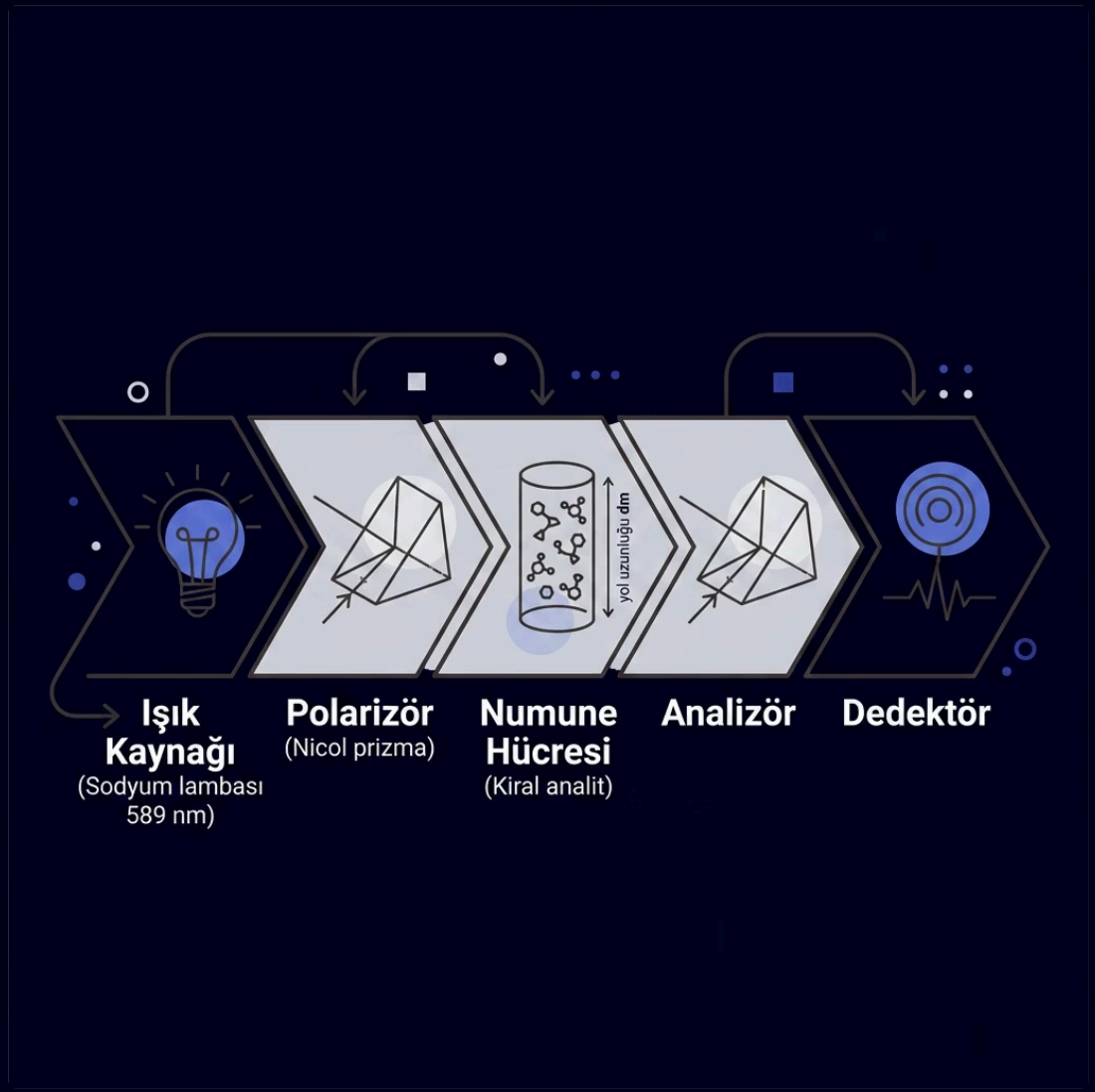
Eserden Sanatkâra: Biot'un Heyecanı

Pasteur, bulgularını Biot'un gözleri önünde tekrarladığında, yaşlı bilim adamı Pasteur'ün elini tutarak şöyle dedi:

> "Sevgili çocuğum, hayatım boyunca bilimi o kadar çok sevdim ki, bu keşif kalbimi çarptırıyor."

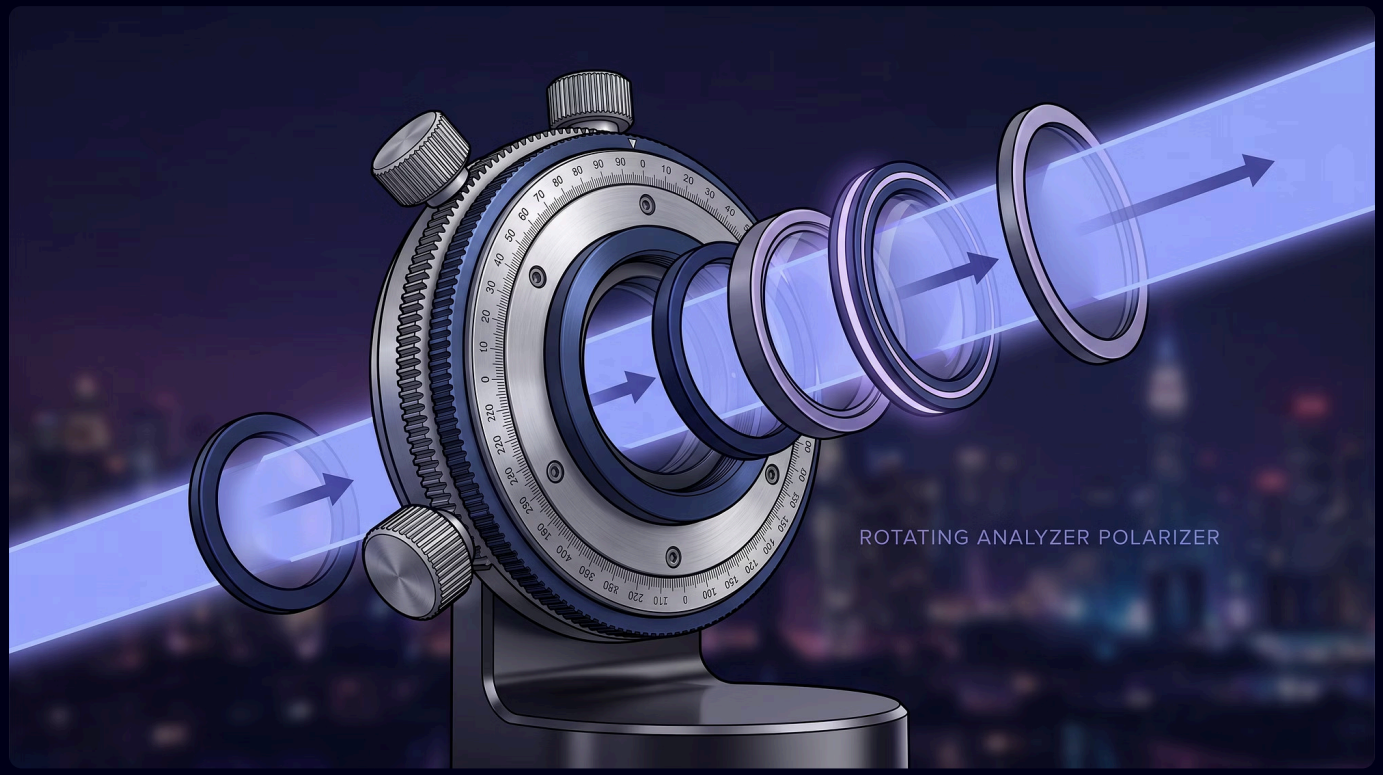
Görünürde her şeyiyle aynı olan iki madde — aynı renk, aynı tat, aynı erime noktası — ışıkla farklı biçimlerde etkileşime girmektedir. Bu, maddenin yalnızca dış görünüşüyle değil, içsel geometrisiyle de anlam taşıdığını gösterir.

Polarimetrenin Temel Bileşenleri



Polarimetre, optikçe aktif maddelerin polarize ışığı döndürme açısını ölçen hassas bir optik enstrümandır.

- **Işık kaynağı:** Geleneksel olarak sodyum buharlı lamba (589 nm, Sodyum D çizgisi); modern cihazlarda LED veya lazer
- **Polarizör:** Tarihsel olarak Nicol prizmaları; günümüzde Glan-Thompson prizmaları veya polimer polarizörler
- **Numune hücresi:** Kiral analiti barındıran, uçları gerilimsiz cam pencereli tüp; yol uzunluğu desimetre (dm) cinsinden



Polarimetrenin Analizör Bileşeni

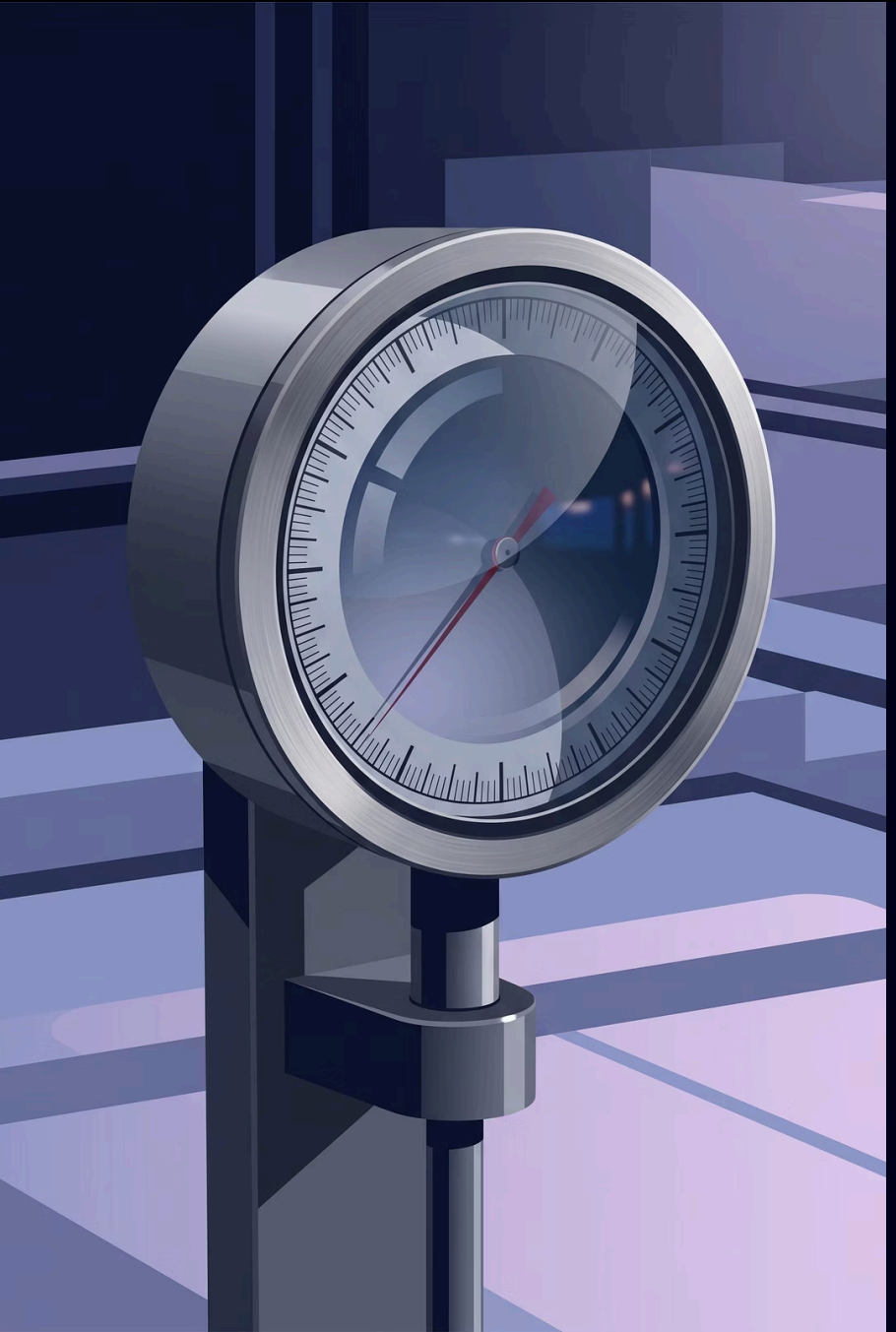
Numuneden çıkan ışığın yeni polarizasyon düzlemini belirlemek için dönebilen ikinci bir polarizör olan **analizör** kullanılır.

Geleneksel Yöntem

Kullanıcı en karanlık noktayı bulmak için analizörü manuel döndürürdü ("null-point" yöntemi)

Modern Yöntem

Faraday modülatörleri ve foto-dedektörler (PMT veya fotodiyot) aracılığıyla otomatik gerçekleştirilir



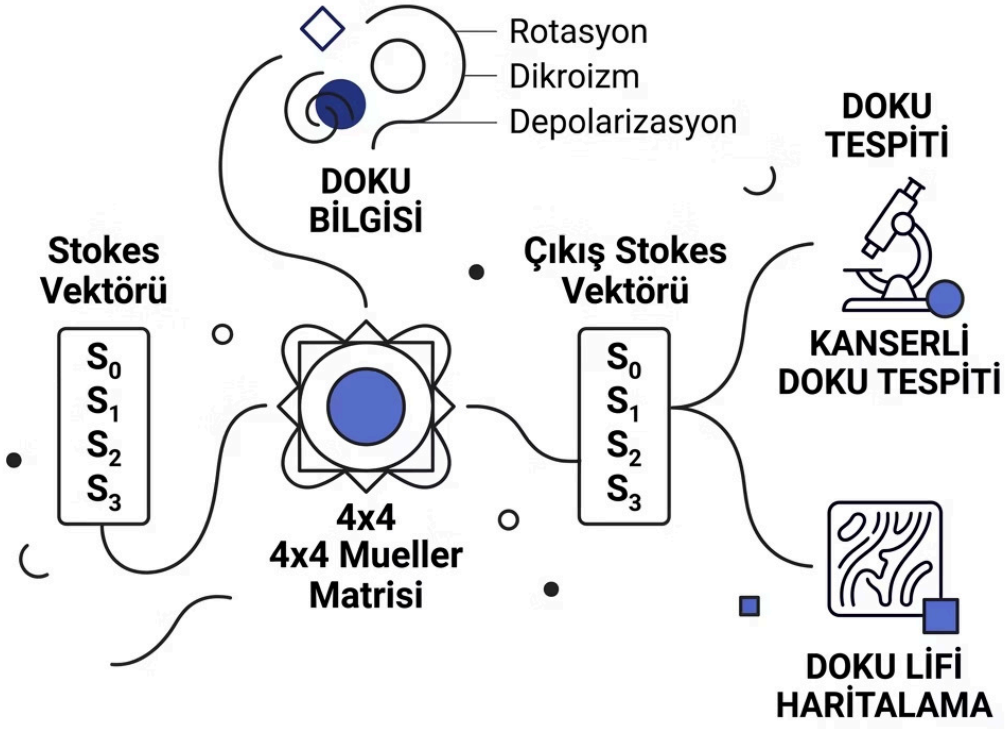
Biot Yasası ve Spesifik Rotasyon

Gözlenen dönüş açısı konsantrasyona ve yol uzunluğuna bağlıdır; bu nedenle karşılaştırma için **spesifik rotasyon** [α] kullanılır:

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha_{\text{gözlenen}}}{l \times c}$$

Burada l tüp uzunluğu (dm), c konsantrasyon (g/mL), T sıcaklık ve λ dalga boyudur. Bu formül, bir maddenin saflığını ve kimliğini belirlemede parmak izi kadar özgündür.

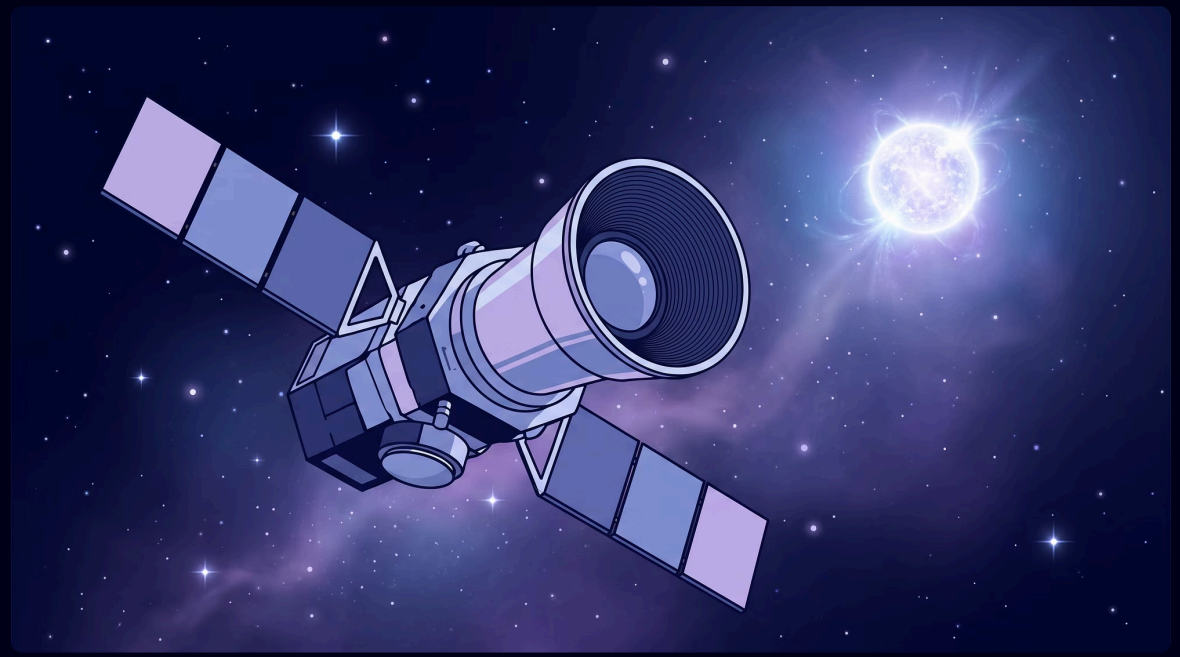
Mueller Matris Polarimetrisi



Işığın polarizasyon durumu, 4 elemanlı **Stokes vektörü** ile tam olarak tanımlanır.

Maddenin optik özelliklerini (rotasyon, dikroizm, depolarizasyon) içeren 4x4'lük **Mueller matrisi** ile çok daha detaylı analizler yapılmaktadır. Bu yöntem özellikle biyomedikal görüntülemede kanserli dokuların sağlıklı dokulardan ayırt edilmesinde ve doku liflerinin oryantasyonunun haritalanmasında uygulanmaktadır.

Snapshot Polarimetreler ve X-Işını Polarimetrisi

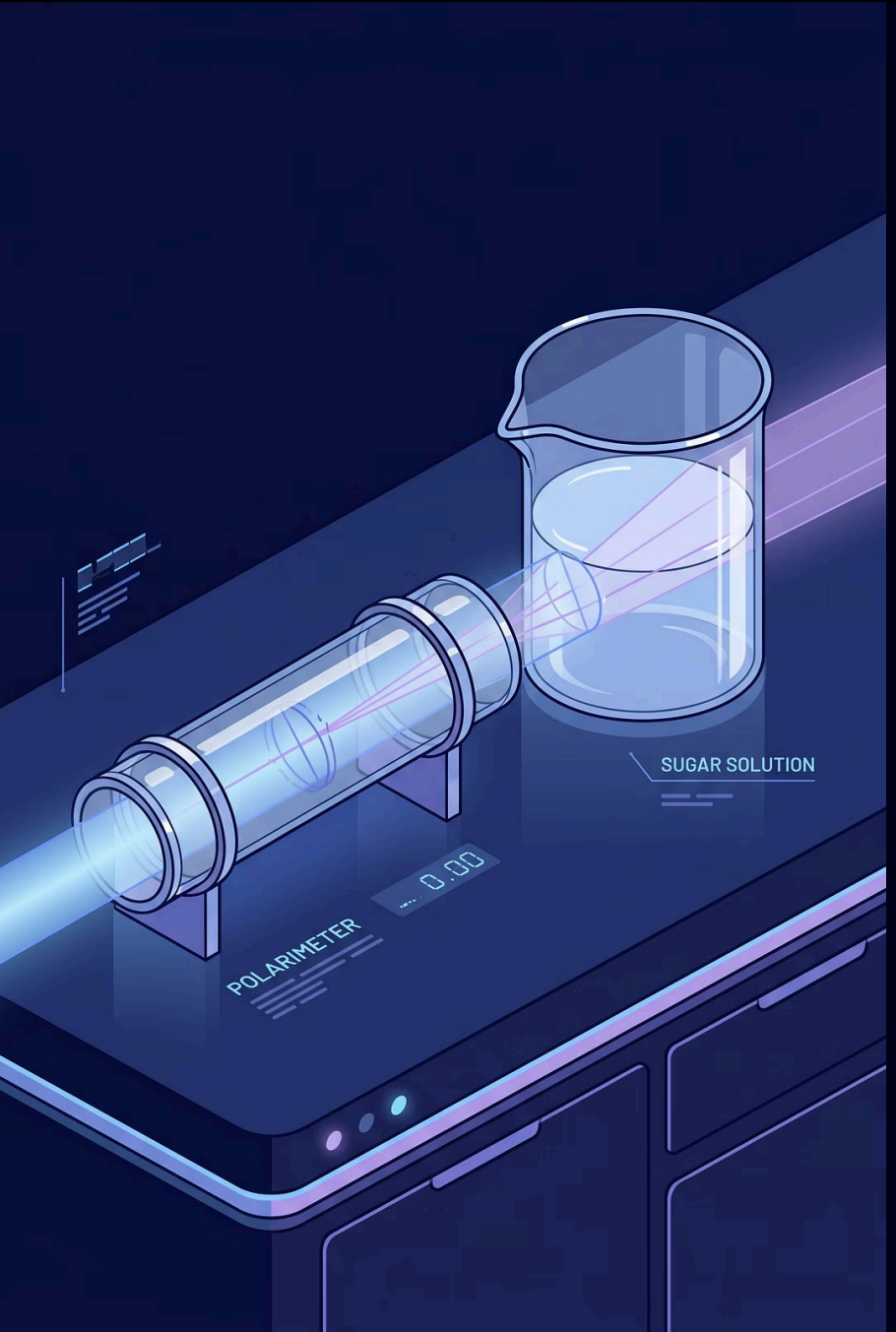


Snapshot Polarimetreler

Hareketli parça içermeyen, pikselated polarizör dizileri kullanan bu kameralar uzaktan algılama, su altı görüntüleme ve endüstriyel kalite kontrolde kullanılmaktadır.

IXPE (Imaging X-ray Polarimetry Explorer)

2021'de fırlatılan bu uydu, kara delikler ve nötron yıldızları gibi kozmik kaynaklardan gelen X-ışınlarının polarizasyonunu ölçerek evrenin en ekstrem manyetik alanlarını haritalandırmaktadır.



Polarimetre: Görünmeyeni Ölçen Araç

Gözle bakıldığında şeffaf bir su gibi görünen şekerli su, polarimetreyle bakıldığında ışığı büken, dinamik bir sisteme dönüşür.

10^{-5}

Derece Hassasiyeti

Modern polarimetrelerin ulaştığı ölçüm hassasiyeti

$10^{9}+$

Koordineli Molekül

Milyarlarca molekülün koordineli hareketi ölçülebilir sonuç doğurur

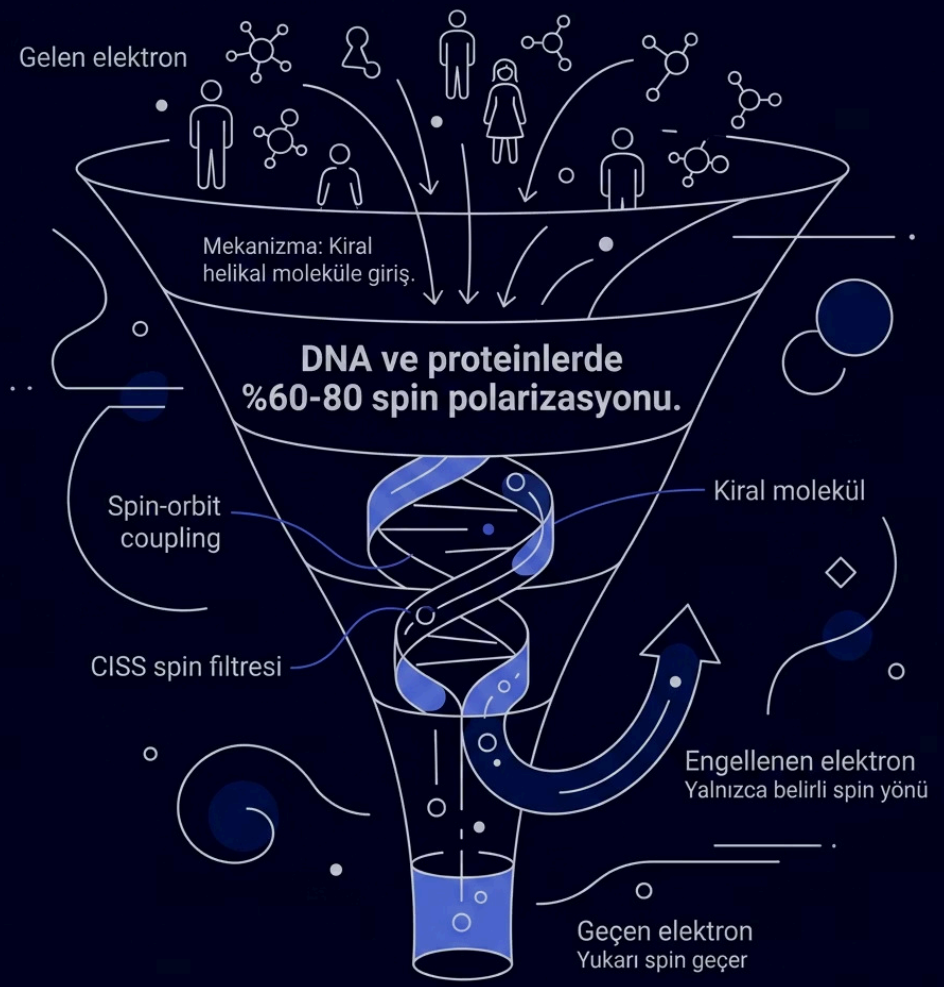
Bu tutarlılık, atomların başıboş hareket etmediğini, aksine belirli prensiplere tam bir itaat içinde oldukları anlamına gelir.

CISS Etkisi: Kiralite ve Kuantum Mekaniği

Kiral İndüklü Spin Seçiciliği (CISS), kiralitenin yalnızca yapısal bir özellik değil, temel kuantum mekaniksel süreçleri yönlendiren bir elektronik vana olduğunu ortaya koymaktadır.

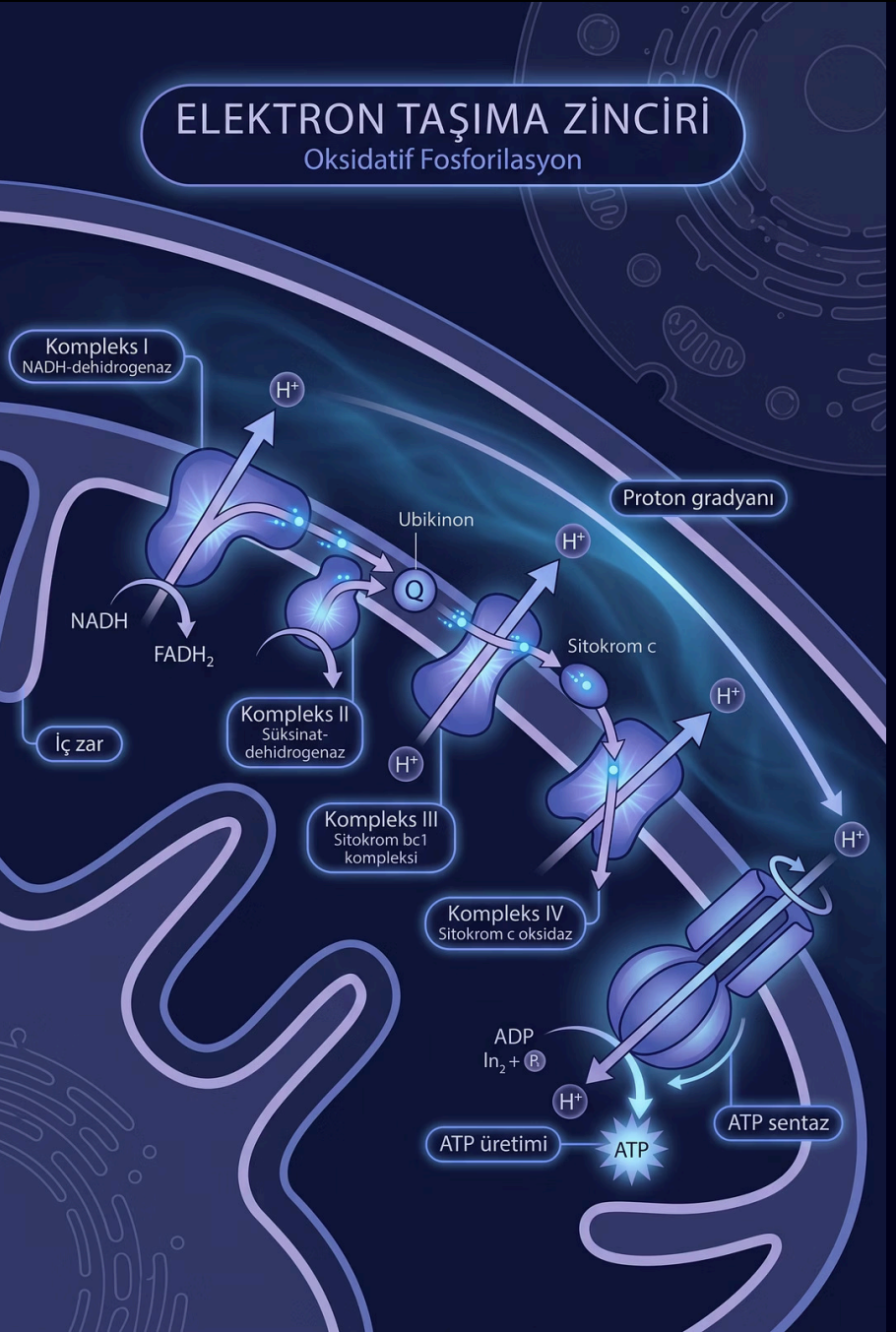
Bu etki, Prof. Ron Naaman ve Prof. David Waldeck tarafından öncülük edilen çalışmalarla, özellikle 2015-2025 döneminde gün yüzüne çıkmıştır.

CISS Mekanizması: Spin Filtresi



Bir elektron, kiral (helikal/sarmal) bir molekül boyunca hareket ettiğinde, molekülün kiral elektrostatik potansiyeli ile elektronun spini arasında **spin-orbit coupling** meydana gelir.

- Molekül bir "spin filtresi" gibi davranır: yalnızca belirli bir spin yönüne sahip elektronların geçmesine izin verilir
- Deneysel veriler, DNA ve proteinler üzerindeki elektron transferinde %60 ila %80 oranında spin polarizasyonu sağlandığını göstermektedir



CISS ve Biyolojik Enerji Transferi

Fotosentez ve mitokondriyal elektron taşıma zincirinde elektronların nanometre ölçeğinde kayıpsız ve hızlı iletilmesi gerekir.

Spin Korumalı Taşıma

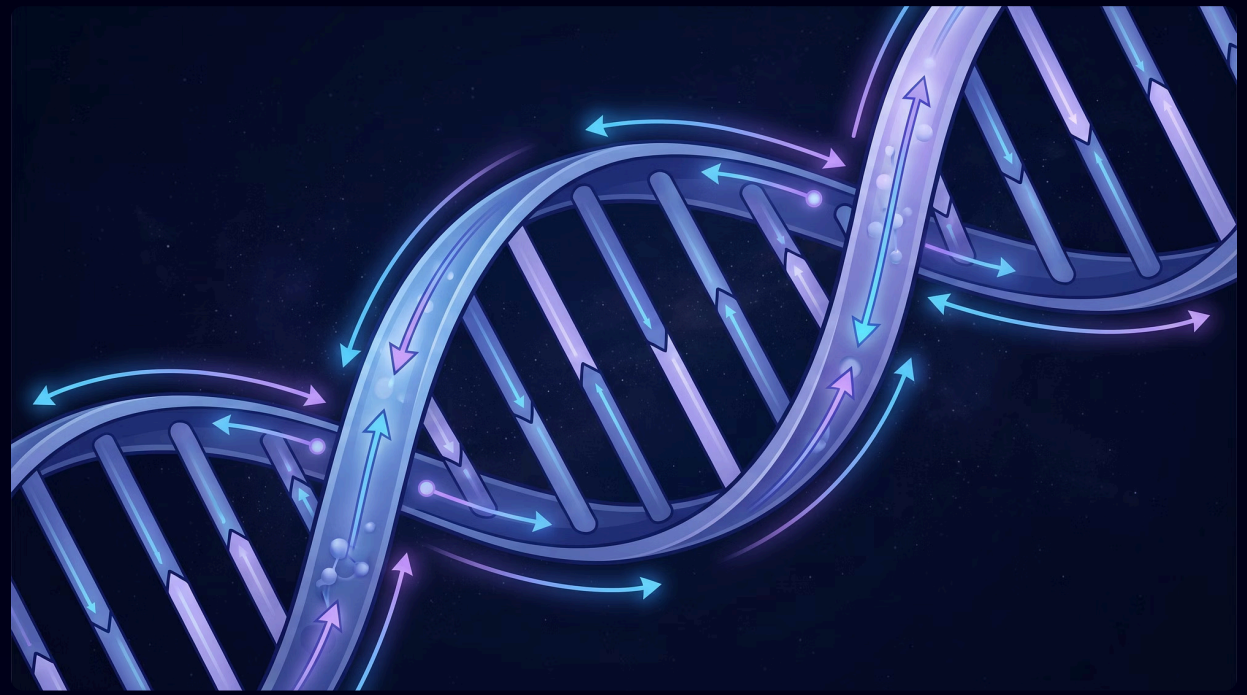
CISS etkisi sayesinde biyomoleküller elektronları "spin korumalı" durumda taşır

Geri Saçılma Engeli

Spini polarize edilmiş bir elektronun geri dönmesi kuantum mekaniksel olarak zordur: geri dönebilmek için spinin de ters dönmesi gerekirdi

Kuantum Verimlilik

Bu mekanizma, biyolojik enerji transferindeki %100'e yakın kuantum verimliliğinin temel açıklamalarından biri olarak kabul edilmektedir



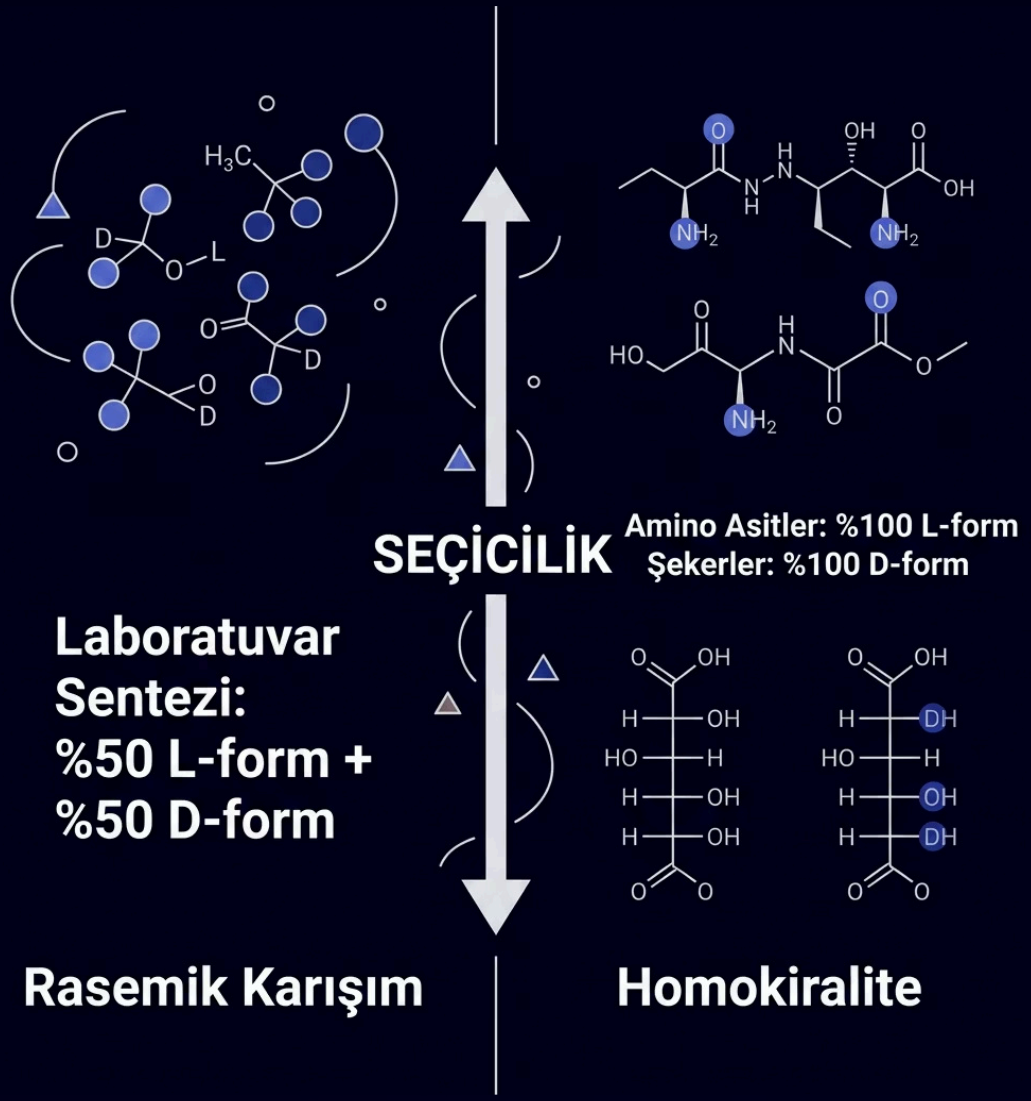
DNA'nın Sarmal Yapısı: Çok Katmanlı Tasarım

Yıllarca DNA'nın çift sarmal yapısının yalnızca paketleme ve genetik bilginin saklanması için var olduğu varsayıldı.

CISS etkisi göstermektedir ki bu sarmal yapı, aynı zamanda elektronların spinini kontrol etmek ve enerji transferini optimize etmek için de tasarlanmıştır.

> Karbon, hidrojen, azot ve oksijen atomları tek başlarına elektronun spinini filtreleme yeteneğine sahip değildir. Ancak DNA veya protein formunda, belirli bir kiral sarmal geometriyle dizildiklerinde bu özellik ortaya çıkar.

Biyolojik Homokiralite: Yaşamın Seçiciliği



Laboratuvar ortamında kiral moleküller sentezlendiğinde, termodinamik yasalar gereği istatistiksel olarak daima %50 D ve %50 L formdan oluşan rasemik karışım elde edilir.

Canlı sistemler bu kurala meydan okurcasına mutlak bir seçicilik sergiler:

- Proteinleri oluşturan amino asitlerin neredeyse tamamı **L-formunda (sol el)**
- DNA ve RNA omurgasını oluşturan riboz ve deoksiriboz şekerleri **D-formundadır (sağ el)**

Homokiralitenin Biyolojik Zorunluluğu

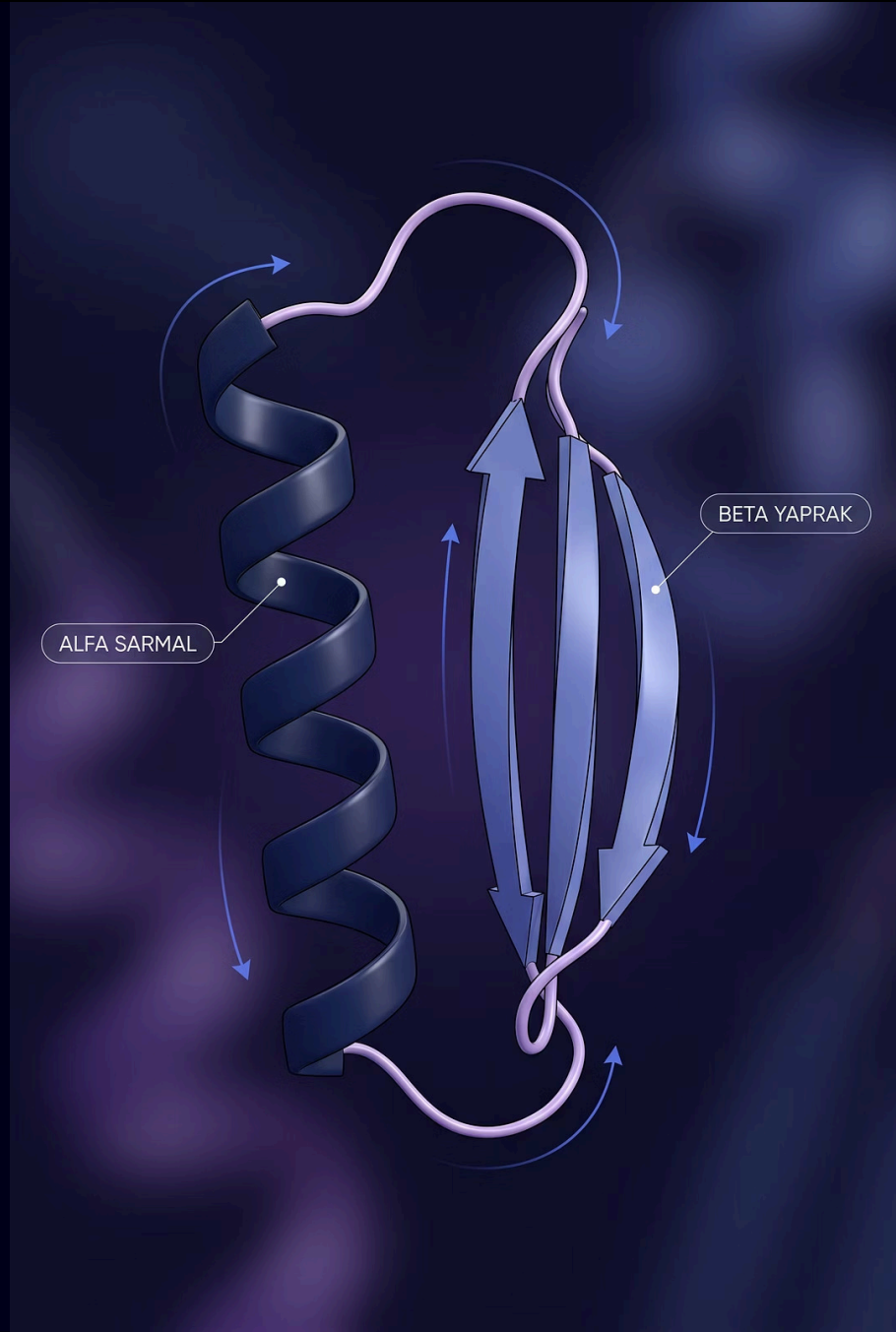
Bu seçicilik keyfi değildir; hayati bir zorunluluktur.

Protein Katlanması

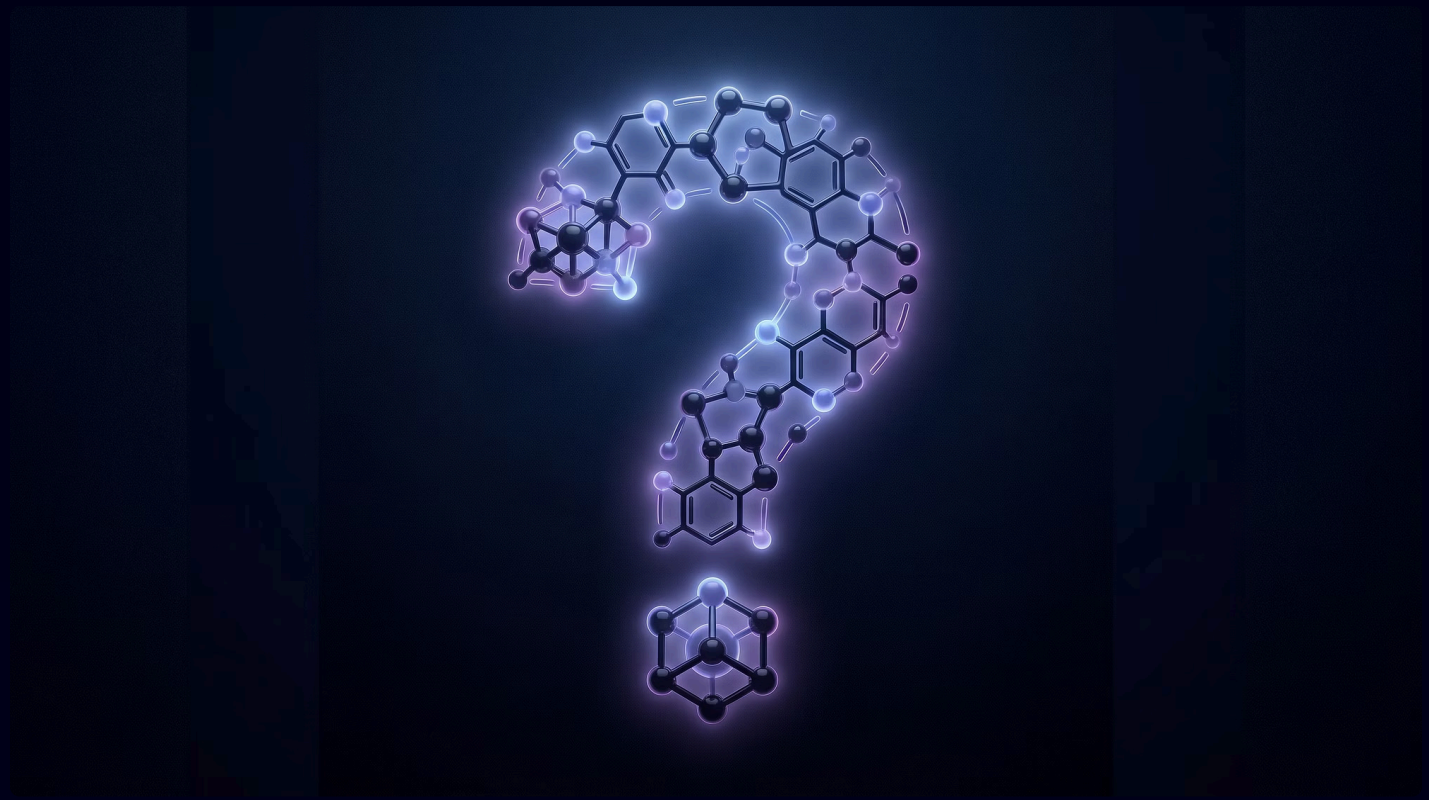
Proteinin doğru üç boyutlu yapısını kazanabilmesi (katlanması) ve enzimlerin işlev görebilmesi için yapı taşlarının homokiral olması şarttır

Tek Hata, Tam Çöküş

Tek bir yanlış eldeki amino asit, proteinin sarmal yapısını bozabilir, katalitik anahtarın şeklini değiştirebilir ve fonksiyonu ortadan kaldırabilir



Homokiralitenin Kökeni: Çözülemeyen Problem



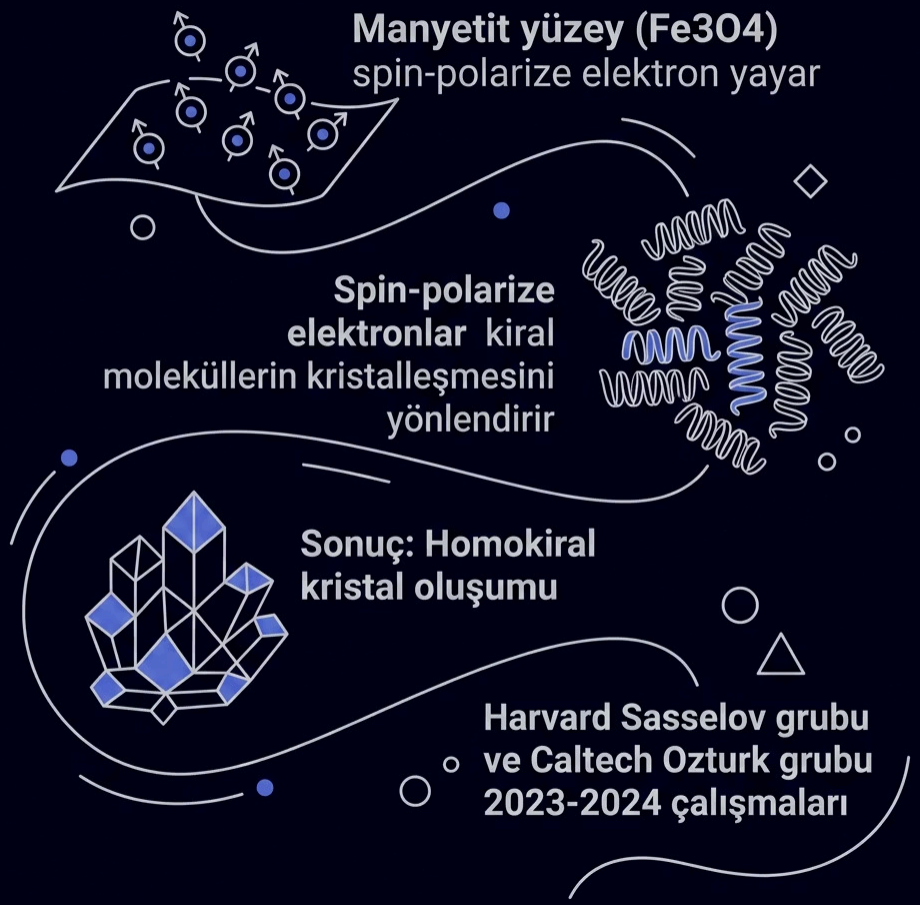
Science dergisi, rasemik bir dünyadan homokiral bir yaşama nasıl geçildiği sorusunu "bilimin çözülememiş en büyük 125 sorusundan biri" olarak ilan etmiştir.

Stokastik Otokataliz Modelleri

2020-2025 simülasyonları, bu modellerin prebiyotik ortamın karmaşık molekül havuzlarında işlemesinin imkânsız olduğunu göstermiştir; sistem hızla tekrar rasemik hale dönme eğilimi gösterir

Dış Deterministik Etkenler

Meteorlarda hafif L-fazlalığı (%1-15) bulunmuş olsa da, bunun %100 homokiraliteye nasıl ulaştığı hâlâ açıklanamamaktadır



CISS ile Homokiralite Köprüsü

Harvard (Sasselov grubu) ve Caltech (Ozturk grubu) tarafından yapılan çalışmalar (2023-2024), manyetik yüzeylerin (örneğin manyetit, Fe3O4) spin-polarize elektronlar yayarak kiral moleküllerin kristalleşmesini yönlendirebileceğini göstermiştir.

Bu teori, fiziksel bir yasa (spin) ile biyokimyasal bir sonuç (homokiralite) arasında köprü kurmaktadır; ancak tam bir açıklama henüz sağlanabilmiş değildir.

Homokiralite: Tasarımın Moleküler İmzası

Rasemik ortamdan homokiral sisteme geçiş, termodinamik açıdan "yokuş yukarı" bir süreçtir.

Fizik ve Kimya Yasaları Tarafsız

Fizik ve kimya yasaları sağ ve sol arasında enerji farkı gözetmez

Yaşam Mutlak Seçicilik Yapar

Buna karşın yaşam bu ayrımı mutlak bir zorunlulukla yapar ve en ufak bir hatada (yanlış eldeki molekülün girmesi) sistem işlevsiz hale gelir

D-Glikoz ve L-Glikoz

D-glikoz canlılar için temel enerji kaynağı olarak işlev görürken, L-glikoz biyolojik sistemler tarafından kullanılamaz

Homokiralite, hammaddenin (atomların) simetrisine rağmen, hayatın asimetri gerektirdiğini; bu tercihin hammaddenin dışından geldiğini göstermektedir.

İlaç Tasarımında Kiralite

İlaçların %50'den fazlası kiral moleküllerdir. Bir ilaç molekülünün iki enantiomeri, vücuttaki kiral reseptörlere farklı şekillerde bağlanır:

- **Ötomer:** İstenen terapötik etkiyi gösteren enantiomer
- **Distomer:** Etkisiz kalan veya toksik etki oluşturabilen enantiomer

Bu etkileşim, bir "eldiven-el" veya "anahtar-kilit" uyumu gibi işler.

Talidomid Faciası: Tarihin Acı Dersi

1950'lerin sonunda hamilelerde sabah bulantısı için rasemik karışım olarak pazarlanan Talidomid, dünya genelinde 10.000'den fazla bebeğin fokomeli (kısa veya eksik uzuv) ile doğmasına neden oldu.

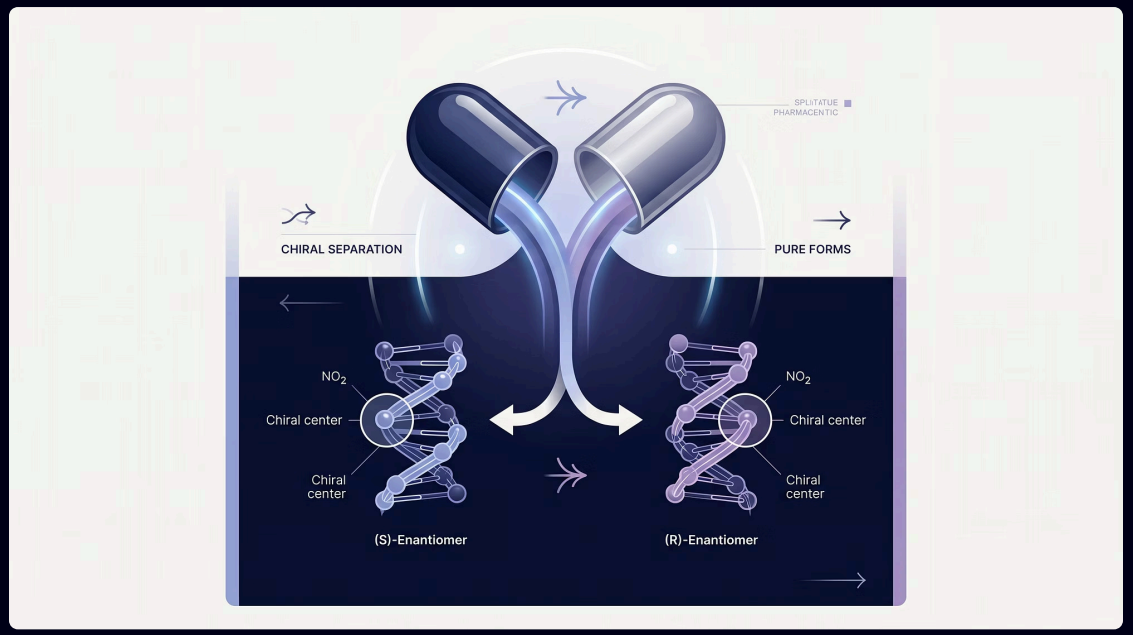
(R)-Enantiomer

Etkili bir sedatif

(S)-Enantiomer

Güçlü bir teratojen (fetüs gelişimini bozan)

⚠ Bu olay, artık kiral ilaçların her iki enantiomerinin ayrı ayrı test edilmesini ve mümkünse tek enantiomer olarak üretilmesini zorunlu kılmıştır.



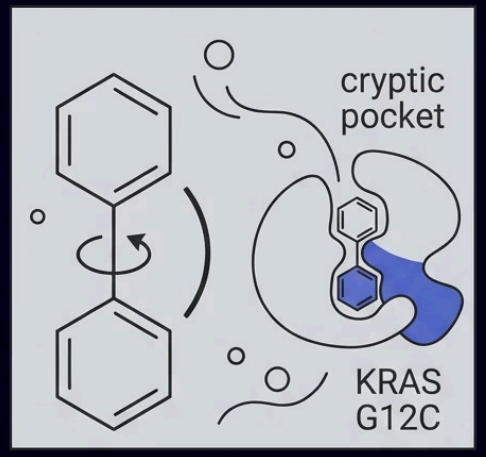
Kiral Anahtar (Chiral Switch) Stratejisi

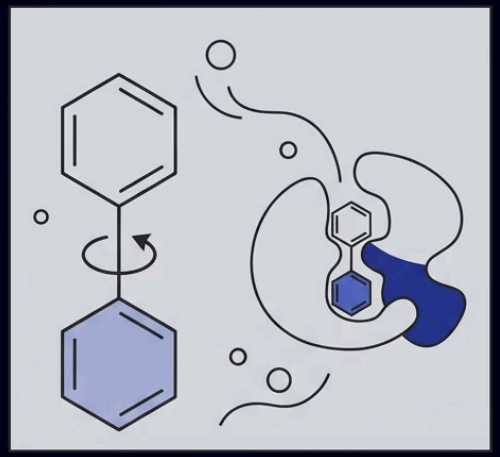
Daha önce rasemik olarak satılan ilaçlar, saf enantiomerler olarak yeniden geliştirilmektedir.

Bu strateji; dozajı düşürmek, yan etkileri azaltmak ve etkinliği artırmak amacıyla uygulanır.

1	2
Omeprazol Rasemik karışım	**Esomeprazol** Saf enantiomer
1	2
Sitalopram Rasemik karışım	**Essitalopram** Saf enantiomer

Sotorasib (Lumakras): Atropizomerizm





Sotorasib atropizomerizm: Eksenel kiralite — eksen etrafında dönme kısıtlı.

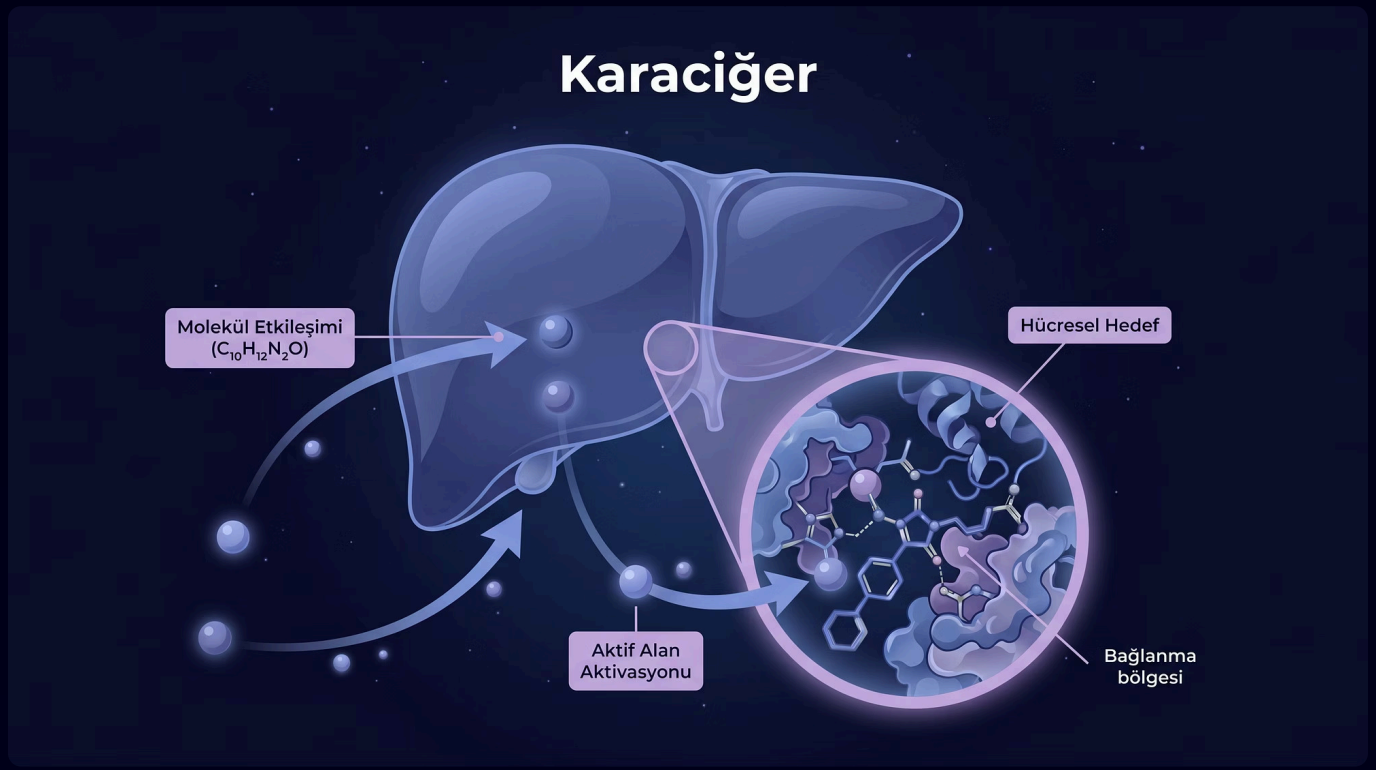
(M)-atropizomeri KRAS G12C proteinindeki cryptic pocket'a tam bağlanır.

(P)-atropizomeri bağlanamaz.

KRAS G12C mutasyonlu akciğer kanseri hedefi.

Sotorasib, KRAS G12C mutasyonlu akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

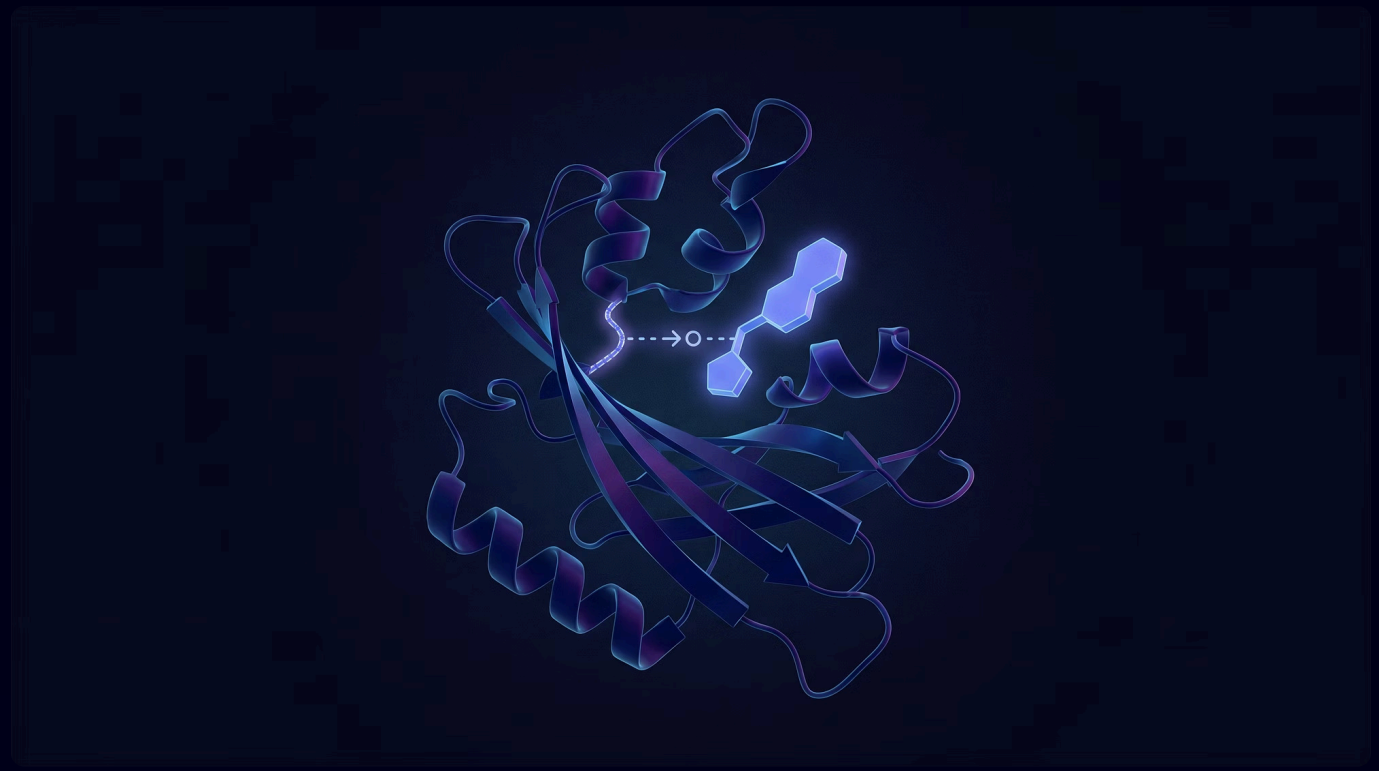
- Molekül **eksenel kiraliteye** sahiptir: eksen etrafındaki dönme kısıtlıdır
- Yalnızca **(M)-atropizomeri**, KRAS proteinindeki "cryptic pocket"a bağlanarak mutant proteini inhibe eder
- Sentezi, klasik rezolüsyon yöntemleri gerektiren zorlu bir süreçtir



Resmetirom (Rezdiffra): Reseptör Seçiciliği

Resmetirom, MASH (karaciğer yağlanması) tedavisinde kullanılan bir THR-β agonistidir.

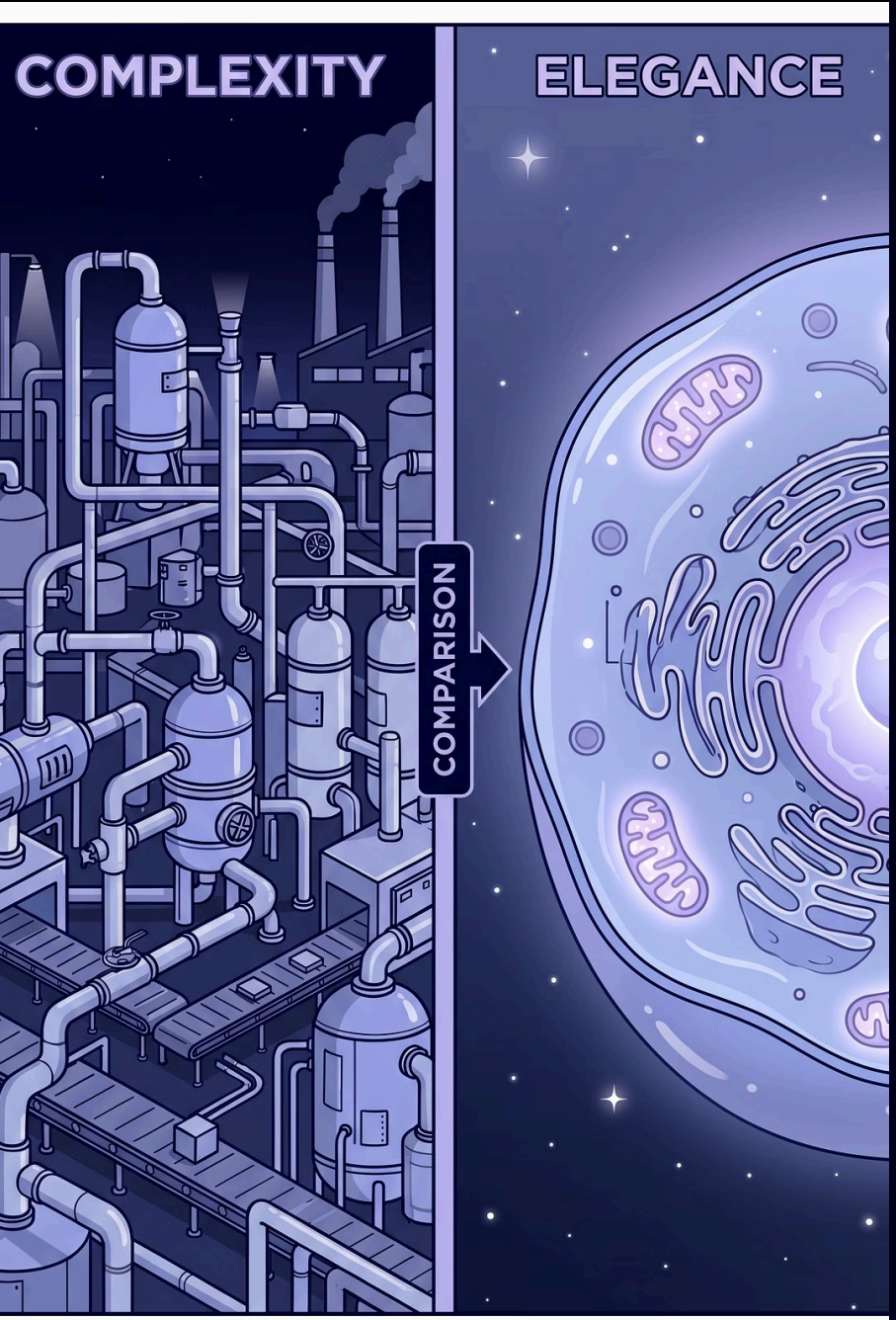
- Karaciğerdeki tiroid hormonu reseptörüne bağlanarak lipid metabolizmasını düzenler
- Kiral yapısı, reseptörün ligand bağlama cebindeki Arg320 kalıntısıyla spesifik etkileşim kurulmasını sağlar



Adagrasib (Krazati): Stereokimya ve Klinik Özellikler

Adagrasib, Sotorasib gibi KRAS G12C'ye kovalent bağlanan bir inhibitördür.

- Belirli bir kiral konformasyona sahiptir
- Uzun yarı ömrü ve beyin penetrasyonu, stereokimyasal yapısıyla ilişkilidir



Biyolojik Sentezin Üstünlüğü

Endüstriyel Sentez

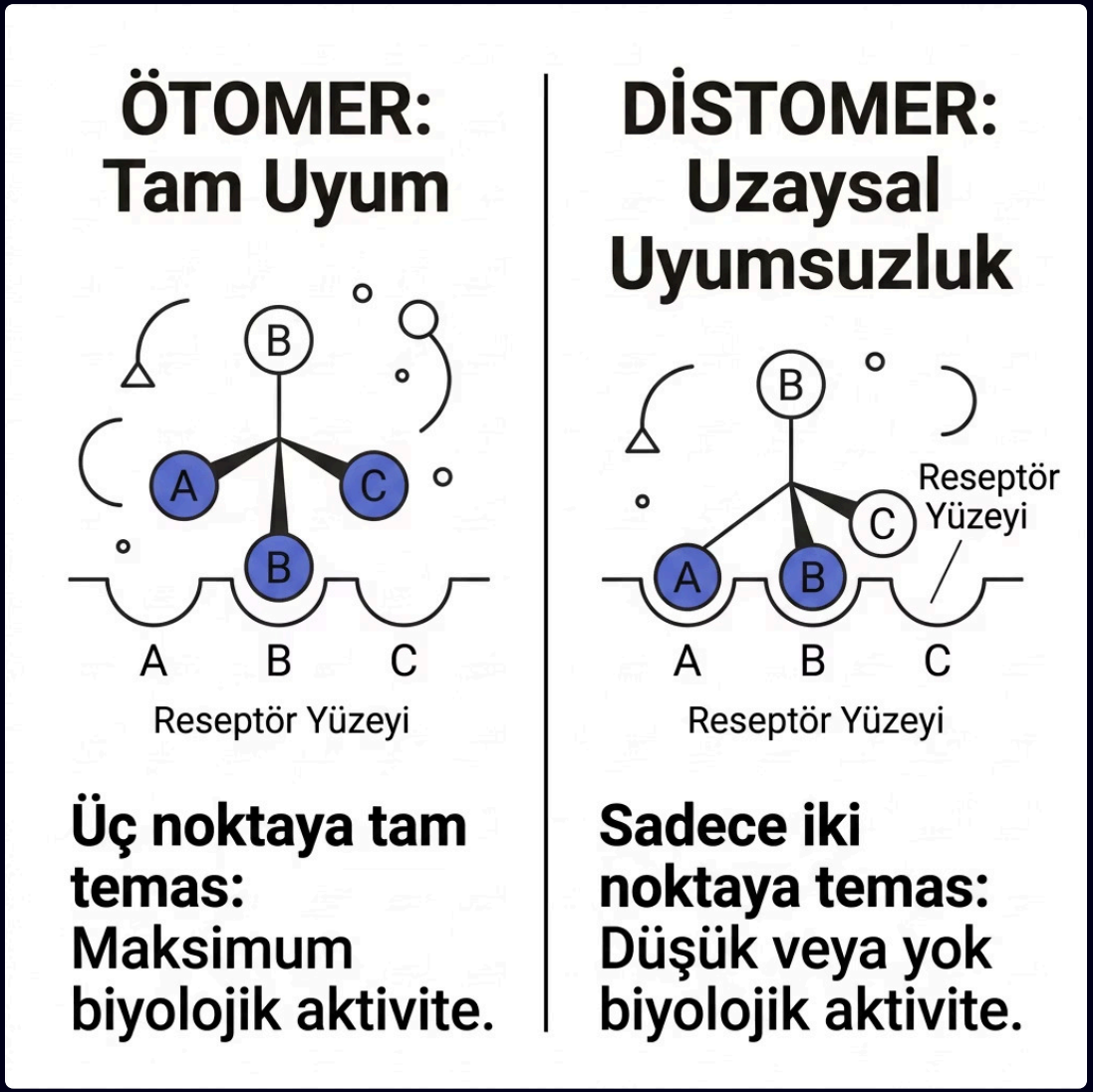
- Tonlarca hammadde
- Devasa kromatografi cihazları
- Yüksek sıcaklıklar
- Karmaşık kimyasal süreçler
- Atık ve yan ürünler

Biyolojik Hücre

- Enzimler aracılığıyla üretim
- Oda sıcaklığında çalışma
- %100 saflık
- Sıfır atık
- Aynı karmaşıklıkta moleküller

İlaç endüstrisinin ulaştığı en son nokta, fıtrattaki mevcut teknolojiyi taklit etmeye çalışmaktan ibarettir.

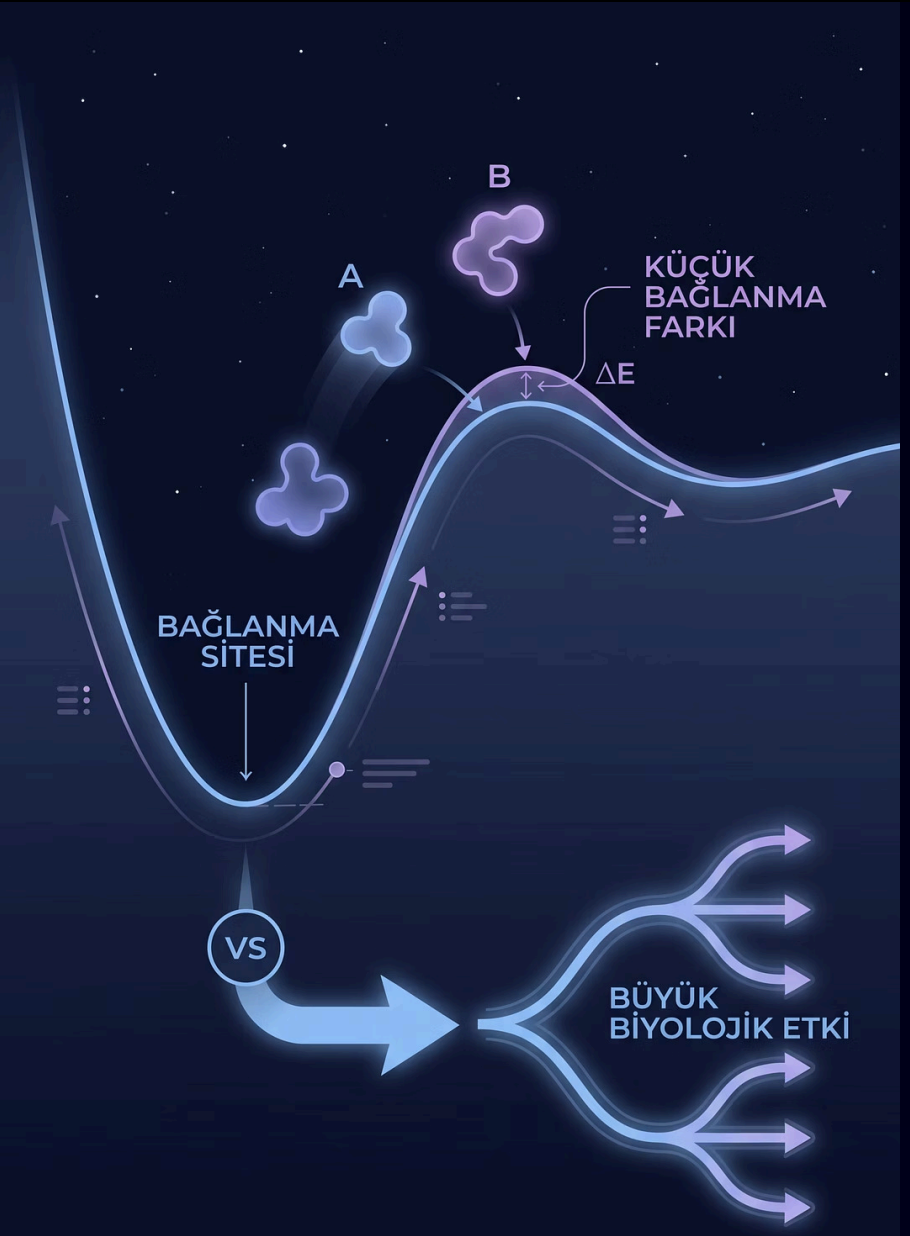
Üç Nokta Etkileşimi Modeli



Easson ve Stedman tarafından 1933'te önerilen ve hâlâ geçerliliğini koruyan **"Üç Nokta Etkileşimi"** modeline göre:

Bir reseptörün bir enantiomeri diğerinden ayırabilmesi için moleküle en az üç farklı noktadan temas kurması gerekir.

- Doğru enantiomer (ötomer) bu üç noktaya tam oturur
- Yanlış enantiomer (distomer) uzaysal uyumsuzluk nedeniyle yalnızca iki noktaya temas edebilir



Bağlanma Enerjisindeki Küçük Farkın Büyük Etkisi

Doğru ve yanlış enantiomer arasındaki bağlanma enerjisi farkı (Gibbs serbest enerjisi, ΔΔG) bazen yalnızca 0.5 - 2 kcal/mol'dür.

0.5-2

kcal/mol Fark

Görünürde çok küçük enerji farkı

10-100x

Affinite Farkı

Boltzmann dağılımına göre bağlanma sabitindeki gerçek fark

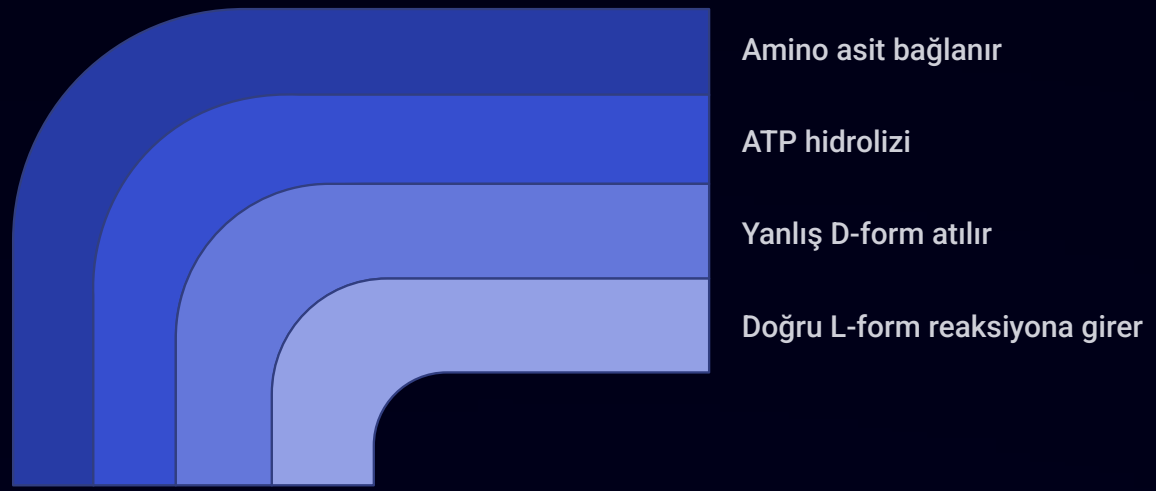
Bu çok küçük görünen fark, Boltzmann dağılımına göre bağlanma sabitinde (affinite) 10 ila 100 katlık bir farka dönüşür ve biyolojik tepkide "ya hep ya hiç" sonucunu doğurur.

Kiral Ayrımın En Çarpıcı Örneği: Koku

Aynı atomlara sahip kiral moleküller, burun epiteli üzerindeki kiral koku reseptörlerine (GPCR proteinleri) farklı şekillerde bağlanarak tamamen farklı sinir sinyalleri oluşturur:

- **(R)-Karvon:** Nane (spearmint) kokusu
- **(S)-Karvon:** Kimyon (caraway) kokusu
- **(R)-Limonen:** Portakal kokusu
- **(S)-Limonen:** Çam/terebentin kokusu

Kinetik Düzeltme (Kinetic Proofreading)



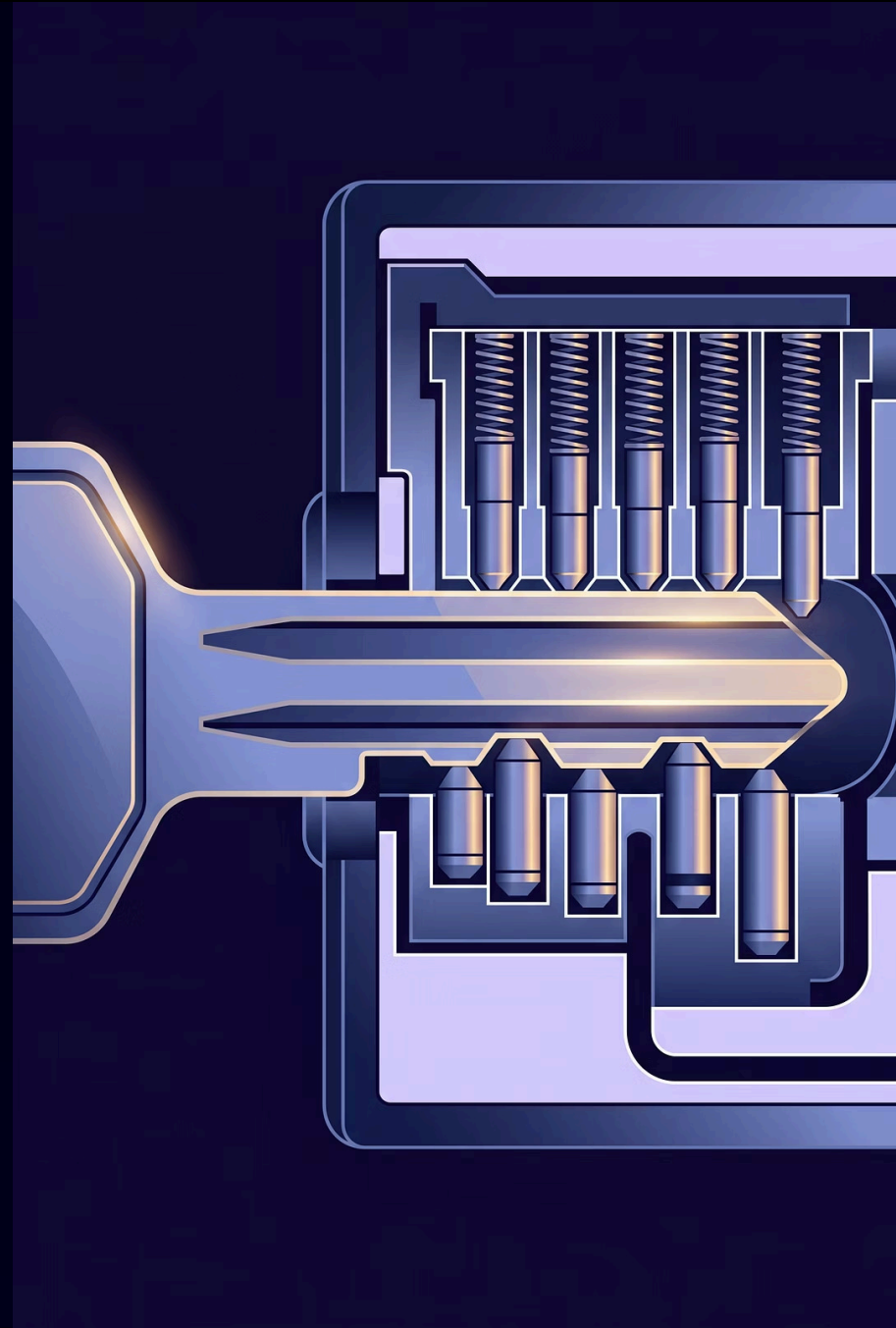
Enzimlerin protein sentezi sırasında doğru L-amino asidi seçmesi ve yanlış D-formunu elemesi, yalnızca termodinamik dengeyle açıklanamaz.

Hopfield tarafından önerilen **kinetik düzeltme** mekanizmasında geri döndürülemez basamaklar (ATP hidrolizi) sayesinde hatalı molekül, reaksiyona girmeden önce ikinci bir şansla sistemden atılır. Bu mekanizma hata oranını 10^{-2}'den 10^{-4}'e düşürür.

Moleküler Tanıma: Failin Doğru Tayini

Bilimsel literatürde yaygın biçimde kullanılan "molekül tanır", "enzim seçer", "reseptör ayırt eder" ifadeleri, failin doğru tayini açısından değerlendirilmelidir.

> Bir metal parçasının (anahtar) kapıyı (kilit) "tanıdığını" söylemek ne kadar tutarsızsa, moleküllerin iradi olarak birbirini tanıdığını iddia etmek de o kadar tutarsızdır. Ortada anahtarı ve kilidi birbirine uygun tasarlayan, her ikisini de aynı ölçüyle var eden bir müessiri işaret eden bir sistem söz konusudur.



Sentez: Işık ve Maddenin Şahitliği

Bu derste incelediğimiz bulgular bütünü şu tabloyu ortaya koymaktadır:

Fiziksel Hassasiyet

Polarimetre ile ölçülen her dönüş açısı, atomların belirli geometrik kurallara göre işlediğinin matematiksel ifadesidir

Yaşamın Seçiciliği

Homokiralite, cansız maddenin doğasına (rasemik karışım) taban tabana zıttır; "seçim" işlemi hammaddenin dışından gelmektedir

Teknolojinin Taklidi

İlaç endüstrisi ve polarimetri teknolojisi, fıtrattaki mevcut sanatı anlama ve taklit etme çabasının ürünüdür

Tüm canlıların aynı kiral alfabeyi (L-amino asitler, D-şekerler) kullanması, atomların koordineli bir düzen içinde istihdam edildiğine işaret etmektedir.